

ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA ROSSONI

RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DE *Streptococcus pneumoniae* ISOLADO DE PACIENTES COM MENINGITE BACTERIANA AGUDA NO ESTADO DO PARANÁ NO PERÍODO DE ABRIL DE 2001 A AGOSTO DE 2002

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Orientador:
Prof. Dr. Sergio Monteiro de Almeida

Co-orientador:
Prof.^a Dr.^a Libera Maria Dalla Costa

CURITIBA

2003



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna
= Mestrado e Doutorado =

PARECER

PARECER CONJUNTO dos Professores Dr. Calil Kairalla Farhat , Dr. Flávio Queiroz Telles Filho e Dr. Sérgio Monteiro de Almeida sobre a Dissertação de Mestrado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada por Andréia Maciel de Oliveira Rossoni, intitulada: "RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS DO *Streptococcus pneumoniae* ISOLADO DE PACIENTES COM MENINGITE BACTERIANA AGUDA NO ESTADO DO PARANÁ NO PERÍODO DE ABRIL DE 2001 Á AGOSTO DE 2002". A Banca Examinadora considerou que Andréia Maciel de Oliveira Rossoni apresentou trabalho adequado para Dissertação de Mestrado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe: Conceito "A", correspondente ao Grau "10", sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de MESTRE, conferido pelo PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA - MESTRADO e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 24 de março de 2003.

Prof. Dr. Calil Kairalla Farhat

Prof. Dr. Flávio Queiroz Telles Filho

Prof. Dr. Sérgio Monteiro de Almeida

Rossoni, Andrea Maciel de Oliveira

Perfil de resistência antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* isolado de pacientes com meningite bacteriana aguda na cidade de Curitiba.

Andrea Maciel de Oliveira Rossoni. – Curitiba, 2003.

99f.

Dissertação (Mestrado) – Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

1.Resistência. 2.Resistência antimicrobiana. 3.*Streptococcus pneumoniae*. 4.Meningite bacteriana. I.Título.

*Ao meu querido esposo, Marssoni, sempre
me estimulando e acompanhando em todos
os momentos.*

*Aos maiores presente que Deus me confiou,
Yasmin e Ísis, minhas adoradas filhas.*

*E aos meus amados pais, George e Gilce, a
base de tudo.*

Com amor, Andrea.

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Dr. Sergio Monteiro de Almeida, orientador desta dissertação, pela acolhida inicial e disponibilidade imediata, a quem devo a grande oportunidade de desenvolver este estudo. Minha grande consideração e respeito.
- À Prof.^a Dr.^a Libera Maria Dalla Costa, co-orientadora deste estudo, pela grande ajuda, pelo apoio e orientação. Meus sinceros agradecimentos.
- Ao Prof. Dr. Calil Kairalla Farhat, professor titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, exemplo a ser seguido na dedicação ao ensino médico, por todos ensinamentos e carinho que sempre me dedicou, base na minha formação em Infectologia Pediátrica. Meu respeito e gratidão.
- Aos Professores Antônio Vladir Iazzetti, Sandra de Oliveira Campos, Regina Célia de Menezes Succi, Professores da Disciplina de Infectologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, por toda orientação e paciência que sempre me dedicaram. Minha eterna gratidão.
- Ao Professores Dr. Rogério Andrade Mulinare, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna da UFPR, na ocasião do meu ingresso e Dr. José Gastão Rocha de Carvalho, atual coordenador, pela oportunidade da realização deste trabalho.
- À Valéria Tânia A. Knapp e Lúcia Lemiszka, secretárias do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna da UFPR, pela ajuda durante todo percurso deste estudo.
- Ao Prof. Dr. Sandro Luiz Andrade Matas, Prof.^a Dr.^a Terezinha Carneiro Leão e Evanguelia Athanásio Shwetz, pela ajuda e pelo estímulo na iniciação do Mestrado.

- À Prof.^a Cristina Rodrigues da Cruz, pela amizade, confiança e oportunidade de crescimento profissional.
- À Alessandra Ramos Souza, pela amizade e ajuda na revisão bibliográfica.
- À Comissão de Vigilância Epidemiológica do Estado do Paraná e de cada Regional de Saúde, pela colaboração na coleta de dados.
- À Denize B. Berto, Sônia M. S. S. Farah, Marilene Gelain, Ana Lúcia Conter Borges do Laboratório Central do Estado do Paraná, responsáveis pela análise bacteriológica das amostras em estudo.
- À Prof.^a Dr.^a Maria Cristina C. Brandileone e Maria Luiza. L.S. Guerra, do Setor de Bactérias Piogênicas e Toxigênicas, Seção de Bacteriologia, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, pela ajuda na sorotipagem das amostras em estudo.
- Ao Laboratório Wyeth, principalmente a Valtecir Rhoden, pela ajuda financeira para realização dos testes laboratoriais.
- À Sr.^a Ângela da Matta Silveira Martins, pela elaboração da análise estatística desta dissertação.
- À Antônio Schwinden, pela revisão do texto, e à Léia Rachel Castellar, pela editoração.
- A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, expresso meu sincero reconhecimento e gratidão.

*A verdadeira viagem da descoberta consiste
não em buscar novas paisagens, mas em ter
olhos novos.*

Marcel Proust

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE QUADROS	viii
LISTA DE GRÁFICOS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 IMPORTÂNCIA CLÍNICA DE <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
1.2 CARACTERÍSTICAS DO AGENTE ETIOLÓGICO.....	2
1.3 CLASSIFICAÇÃO SEGUNDO SOROTIPOS	4
1.4 EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES	6
1.4.1 Profilaxia	8
1.5 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	9
1.5.1 Diagnóstico Laboratorial da Resistência Antimicrobiana.....	11
1.5.2 Mecanismos de Resistência à Penicilina.....	13
1.5.3 Classificação quanto ao Clone de Resistência.....	14
1.5.4 Mecanismos de Resistência aos demais Antibióticos.....	15
1.5.5 Fatores Predisponentes para Resistência.....	17
1.5.6 Tratamento das Infecções Resistentes	18
2 OBJETIVOS	21
3 MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	22
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	22
3.3 CASUÍSTICA.....	22
3.3.1 Grupo de Estudo	23
3.4 MÉTODOS	24
3.4.1 Isolamento e Identificação.....	24
3.4.2 Confirmação da Espécie e Identificação Sorológica.....	25

3.4.3	Testes de Suscetibilidade.....	26
3.4.4	Variáveis Analisadas	29
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
4	RESULTADOS	31
4.1	ANÁLISE DE RESISTÊNCIA.....	31
4.1.1	Distribuição dos Sorotipos.....	33
4.1.2	Características da População Estudada.....	34
4.1.2.1	Características demográficas.....	34
4.1.2.2	Distribuição sazonal	36
4.1.2.3	História pregressa	37
4.1.2.3	Terapêutica utilizada	39
4.1.2.4	Evolução	40
4.1.2.5	Avaliação das características citológicas e bioquímicas do LCR.....	43
4.2	ANÁLISE DA RESISTÊNCIA ISOLADO EM CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS.....	44
5	DISCUSSÃO	49
6	CONCLUSÕES.....	59
	REFERÊNCIAS	60
	ANEXO 1 - PROTOCOLO DE PESQUISA.....	80
	ANEXO 2 - DOCUMENTO COMPROBATÓRIO – APROVAÇÃO DO ESTUDO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR	83
	ANEXO 3 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DISTRIBUIÇÃO SAZONAL, E HISTÓRIA PREGRESSA DOS PACIENTES EM ESTUDO.....	85
	ANEXO 4 - TERAPÊUTICA UTILIZADA E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES	90
	ANEXO 5 - CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DO LCR DOS PACIENTES	94
	ANEXO 6 - TESTES DE SUSCETIBILIDADE E SOROTIPO.....	97

LISTA DE TABELAS

1	ETIOLOGIA DAS MENINGITES POR FAIXA ETÁRIA NO ESTADO DO PARANÁ - ABRIL 2001 - AGOSTO 2002.....	23
2	LIMITES PARA INTERPRETAÇÃO DA CIM SEGUNDO NCCLS PARA CEPAS DE <i>S. pneumoniae</i> ISOLADAS DE LCR.....	29
3	AVALIAÇÃO DA SUSCETIBILIDADE À PENICILINA DE <i>S. pneumoniae</i> ISOLADO EM LCR - PARANÁ - ABRIL 2001 A AGOSTO 2002	31
4	COMPARAÇÃO ENTRE OS TESTES DE SUSCETIBILIDADE À PENICILINA E OXACILINA DE <i>S. pneumoniae</i> ISOLADO EM LCR - PARANÁ - ABRIL 2001 A AGOSTO 2002.....	32
5	FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES NOS GRUPOS ESTUDADOS.....	35
6	DISTRIBUIÇÃO SAZONAL DOS CASOS DE MENINGITE NOS GRUPOS ESTUDADOS	36
7	DOENÇA DE BASE DOS PACIENTES NOS GRUPOS ESTUDADOS.....	38
8	USO DE ANTIBIÓTICO PRÉVIO NOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	39
9	ANTIBIOTICOTERAPIA UTILIZADA COMO TRATAMENTO DAS MENINGITES NOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	40
10	AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DO LCR DOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS	43
11	FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES COM MENOS DE CINCO ANOS DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	45
12	USO DE ANTIBIÓTICO PRÉVIO NOS PACIENTES COM MENOS DE CINCO ANOS DOS GRUPOS ESTUDADOS	47

LISTA DE QUADROS

1	EVOLUÇÃO DOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	41
2	EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM MENOS DE CINCO ANOS DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	48

LISTA DE GRÁFICOS

1	SUSCETIBILIDADE À PENICILINA DE <i>S. pneumoniae</i> ISOLADO EM LCR (PARANÁ, ABRIL 2001 A AGOSTO 2002).....	31
2	CORRELAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA À OXACILINA E PENICILINA DE <i>S. pneumoniae</i> ISOLADO EM LCR - PARANÁ - ABRIL 2001 A AGOSTO 2002.....	32
3	CORRELAÇÃO ENTRE CIM DA PENICILINA E HALO DE INIBIÇÃO DA OXACILINA DE <i>S. pneumoniae</i> ISOLADO EM LCR - PARANÁ - ABRIL 2001 A AGOSTO 2002.....	33
4	MEDIANA DA IDADE DOS PACIENTES NOS GRUPOS ESTUDADOS.....	35
5	DISTRIBUIÇÃO SAZONAL DOS CASOS DE MENINGITE NOS GRUPOS ESTUDADOS.....	36
6	USO DE ANTIBIÓTICO PRÉVIO NOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	39
7	COMPLICAÇÕES CLÍNICAS NÃO NEUROLÓGICAS OCORRIDAS NOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS	42
8	CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNA NO LCR DOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	44
9	TAXAS DE RESISTÊNCIA de <i>S. pneumoniae</i> À PENICILINA DISTRIBUÍDA EM RELAÇÃO ÀS FAIXAS ETÁRIAS.....	45

LISTA DE FIGURAS

1	IDENTIFICAÇÃO DE <i>S. pneumoniae</i> . TESTE DE SUSCETIBILIDADE À OPTOQUINA.....	25
2	MÉTODO DE DIFUSÃO EM DISCO DE OXACILINA RESISTENTE.....	26
3	MÉTODO DE DIFUSÃO EM DISCO DE OXACILINA RESISTENTE (halo de inibição do crescimento bacteriano de zero).....	27
4	E-TESTE PARA PENICILINA, VANCOMICINA E CEFTRIAXONA.....	28
5	E-TESTE PARA PENICILINA RESISTENTE.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS

ABS	- Valor absoluto
CBM	- Concentração bactericida mínima
CIM	- Concentração inibitória mínima
CPPI	- Centro de Produção de Produtos Imunobiológicos
E-Teste	- Epsilometer-Test
ELISA	- Ensaio imunoenzimático
EUA	- Estados Unidos da América
LACEN	- Laboratório Central do Estado
LCR	- Líquido cefalorraquidiano
NCCLS	- National Committee for Clinical Laboratory Standards
OMA	- Otite média aguda
OPAS	- Organização Pan-Americana de Saúde
PCR	- Reação em cadeia de polimerase
PLP	- Proteínas de ligação à penicilina
SIREVA	- Sistema Regional de Vacinas
TCE	- Traumatismo crânio encefálico

RESUMO

As infecções provocadas por *Streptococcus pneumoniae* continuam sendo uma das principais causas de morbimortalidade. *S. pneumoniae* resistente a uma ou mais drogas tem-se disseminado mundialmente. No Brasil, as taxas de resistência variam em torno de 20%, sendo influenciada por vários fatores. No Paraná, o perfil de resistência do pneumococo é pouco conhecido, tornando o tratamento empírico inicial motivo de grande preocupação. Este estudo teve os objetivos de: avaliar as taxas de resistência de *S. pneumoniae*, isolado no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com meningite bacteriana aguda, aos principais antibióticos utilizados no tratamento desta patologia; avaliar os possíveis fatores de risco para resistência; descrever os sorotipos encontrados e sugerir a terapêutica empírica inicial para meningite bacteriana aguda. O estudo foi realizado prospectivamente, analisando-se 100 culturas positivas para *S. pneumoniae*, isoladas de amostras de LCR recebidas pelo Laboratório Central do Estado (LACEN), no período de abril de 2001 a agosto de 2002. Após isolamento da cepa, era avaliada a sensibilidade à oxacilina pelo método de difusão de disco e para a penicilina, ceftriaxona e vancomicina por meio do E-teste (*Epsilon*-test). Os valores de resistência foram padronizados pelo Comitê Nacional de Padronizações para Laboratório Clínico, Estados Unidos da América (NCCLS – EUA). As cepas isoladas foram encaminhadas ao instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, para sorotipagem, pela técnica de Quellung. Para avaliar os possíveis fatores de risco foram observadas as variáveis: data do diagnóstico; procedência; idade; sexo; etnia; doença de base associada; presença de outro foco infeccioso associado, de provável etiologia pneumocócica; paciente institucionalizado; contactante de meningite; uso prévio de antibiótico e o diagnóstico que justificou o seu uso; vacinação antipneumocócica prévia; alterações no LCR; letalidade; presença de complicações neurológicas ou não, nos pacientes que não foram a óbito; presença de seqüelas e antibioticoterapia usada. Foram encontradas 15 cepas (15%) resistentes à penicilina, sendo que destas, 14 (14%) apresentaram resistência intermediária e 1 (1%) com resistência entre intermediária e plena (CIM de 1,5µg/ml). Avaliando-se a taxa de resistência à penicilina em menores de cinco anos há um aumento dos valores para 26,5% e em menores de dois anos para 30%. Houve uma amostra (1%) no limite entre resistente e sensível à cefalosporina (CIM de 0,75µg/ml). Todas as cepas foram sensíveis à vancomicina. Trinta e dois casos (32%) foram sorotipados, o mais freqüentemente encontrado foi o 14 (31,3%), seguido pelo 7F (9,4%). O sorotipo 14 também foi o mais freqüente dentre os resistentes (57%). Como fator de risco foi observada uma idade menor que um ano ($p=0,010$) e o uso prévio de antibioticoterapia ($p=0,0461$). As altas taxas de resistência à penicilina encontradas neste estudo sugerem como terapia empírica inicial para o tratamento das meningites, no Estado do Paraná, a cefalosporina de terceira geração, e no momento sem necessidade de terapia complementar inicial com vancomicina. Como a concentração dos antimicrobianos no LCR é limitada, a necessidade de se conhecer a suscetibilidade local do pneumococo é mandatória, para que a terapêutica empírica inicial seja adequada e segura.

ABSTRACT

The infections caused by *Streptococcus pneumoniae* continue to be one of the major causes of morbidity and mortality. *S. pneumoniae* resistant to one or more drugs has spread worldwide. In Brazil, resistance rates range around 20%, and are influenced by several factors. In the state of Paraná the profile of resistance of this pneumococcus is not well known, so that the initial empirical treatment becomes a source of great concern. The objective of the present study was to assess the rate of resistance of *S. pneumoniae* isolated from the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with acute bacterial meningitis to the major antibiotics used for the treatment of this disease, to assess the possible risk factors for resistance, to describe the serotypes detected, and to suggest the initial empirical therapy for acute bacterial meningitis. This was a prospective study in which 100 cultures positive for *S. pneumoniae*, isolated from CSF samples received at the Central State Laboratory (LACEN) from April 2001 to August 2002 were analyzed. After strain isolation, sensitivity to oxacillin was determined by disk diffusion, and sensitivity to penicillin, ceftriaxone and vancomycin was determined by the E-test (Epsilometer-test). The resistance values were standardized according to the National Committee for Clinical Laboratory Standards, United States of America (NCCLS – EUA). The strains isolated were sent to the Adolfo Lutz Institute, in São Paulo, for serotyping by the Quellung technique. To assess the possible risk factors, the following variables were examined: date of diagnosis, patient origin, age, sex, and ethnic group, associated base disease, presence of an associated focal point of infection of probable pneumococcal etiology, institutionalized patient, communicant with meningitis, previous use of antibiotics and the diagnosis that justified its use, previous antipneumococcal vaccination, changes in CSF, lethality, presence or absence of neurologic complications in patients that did not die, presence of sequelae, and antibiotic treatment used. Fifteen strains (15%) resistant to penicillin were detected, with 14 of them (14%) presenting intermediate resistance and 1 (1%) presenting intermediate to full resistance (MIC of 1,5µg/ml). When the rate of resistance to penicillin was assessed among children younger than five years, there was an increase in the values to 26.5%, and the increase among children younger than two years reached 30%. One sample (1%) was borderline between resistance and sensitivity to cephalosporin (MIC de 0,75µg/ml). All strains were sensitive to vancomycin. Thirty-two cases (32%) were serotypes and the serotype most frequently found was 14 (31,3%), followed by 7F (9,4%). Serotype 14 was also the most frequent among the resistant ones (57%). The risk factors observed were age of less than one year ($p=0,010$) and the previous use of antibiotic treatment ($p=0,0461$). The high rates of resistance to penicillin detected in the present study suggest that the initial empirical treatment of meningitis in the state of Paraná should consist of third generation cephalosporin, without the need, at the present time, for initial complementary treatment with vancomycin. Since the concentration of antimicrobial agents in the CSF is limited, the need to determine the local susceptibility of the pneumococcus is mandatory for an adequate and safe initial empirical treatment.

1 INTRODUÇÃO

1.1 IMPORTÂNCIA CLÍNICA DE STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Há mais de um século, desde o seu primeiro isolamento, as infecções causadas pela bactéria *Streptococcus pneumoniae* continuam sendo grande causa de preocupação, pela sua freqüência, morbidade e letalidade (CAPUTO, APPELBAUM, LIU, 1993). É, provavelmente, o mais importante agente etiológico bacteriano das otites médias, sinusites, pneumonias, meningites e sepses (TEELE, 1998). Ocorre em todas as faixas etárias, sendo mais freqüentes na infância e nas idades mais avançadas, como também em pessoas com uma doença de base ou imunodeficiência (BURMAN, NORRBY, TROLLFORS, 1985; BUTLER, DOWELL, BREIMAN, 1998).

Os dados mundiais indicam que o principal agente etiológico das meningites bacterianas, em áreas endêmicas ou epidêmicas, é *Neisseria meningitidis*, seguido por *Haemophilus influenzae* ou por *S. pneumoniae*. Nos países onde a vacina conjugada de *H. influenzae* tipo b é administrada rotineiramente para crianças, *S. pneumoniae* oscila, juntamente com *N. meningitidis*, entre primeira e segunda causa (WENGER, HIGHTOWER, FACKLAM, 1990). No Estado do Paraná, no ano de 2000, o principal agente etiológico das meningites bacterianas agudas foi *N. meningitidis*, em 195 casos, seguida por *S. pneumoniae*, em 113 casos (coeficiente de incidência de 1,2%), com 30 óbitos (letalidade de 26,3%) (PARANÁ, 2000).

Os esforços para se diminuir a mortalidade das infecções pneumocócicas estão baseados, principalmente, num diagnóstico rápido e na terapia antimicrobiana adequada (DI FABIO, HOMMA, QUADROS, 1997). Entretanto, apesar da antibioticoterapia eficaz, muitas pessoas continuam apresentando elevadas taxas de morbidade e mortalidade por *S. pneumoniae*, principalmente, menores de dois anos, maiores de 65 anos, portadores de doenças crônicas debilitantes ou imunodeprimidos (GRAY, DILLON, 1986; FEDSON, MUSHER, 1994).

Nas últimas quatro décadas, com o surgimento de *S. pneumoniae* resistente à penicilina, e posteriormente aos demais antibióticos, houve um aumento na sua importância, sendo considerado um problema de saúde pública e, cada vez mais, motivo de vários estudos (BAQUERO, 1995).

1.2 CARACTERÍSTICAS DO AGENTE ETIOLÓGICO

S. pneumoniae, também chamado de pneumococo, foi primeiramente visualizado em tecidos pulmonares, em 1875, por Klebs, posteriormente por Ebert, em 1880 e por Koch em 1881. Paralelamente, seu isolamento foi reportado por Stemberg, nos Estados Unidos da América (EUA), e por Pasteur, na França. Os experimentos evidenciavam a presença do pneumococo em faringe de indivíduos sãos, sem correlacionar com doença (AUSTRIAN, 1981a).

A correlação com doença aconteceu quando os mesmos pesquisadores inocularam a bactéria isolada em coelhos. Posteriormente, em 1882, a associação com pneumonia foi descrita por Friedlander, e em 1886, por Weichselbaum. E num período de 10 anos este agente já estava associado como agente causal de endocardites, meningites purulentas, otites, artrites, sinusites e conjuntivites (AUSTRIAN, 1981a).

Christian Gram contribuiu para realização da sua identificação por meio da coloração de Gram, enquanto Neufeld, em 1900, descreveu a sua característica microbiológica de ser solúvel em bile, o que é utilizada até hoje para diferenciá-lo dos demais estreptococos. E, em 1902, Neufeld descreveu a reação de Quellung, reação de antígeno e anticorpo entre cápsulas bacterianas e antissoros homólogos, atualmente sendo a técnica padrão para identificação dos sorotipos dos pneumococos (AUSTRIAN, 1981a).

S. pneumoniae é uma bactéria que se apresenta pela coloração do Gram, como coco, arrumado aos pares, denominado diplococo, ou em cadeias curtas, Gram positivo, esférico ou oval, em forma de lança, com 0,5 a 2,0µg de diâmetro.

Possui uma cápsula polissacarídica externa e uma parede celular sobre a membrana citoplasmática, que, em geral, suscitam reação imune específica. É uma bactéria anaeróbia facultativa, com produção de α -hemólise em placa de agar sangue, utilizando ampla variedade de carboidratos como fonte de energia. É sensível ao calor e ao ressecamento (WILLETT, 1992).

A identificação laboratorial do pneumococo pode ser feita por meio da cultura, de métodos imunológicos ou da biologia molecular. Quando há crescimento bacteriano em cultura, o pneumococo é identificado pelo aspecto morfológico das colônias, pela coloração ao Gram e pelo teste de sensibilidade à optoquina, e eventualmente pelo teste da solubilidade à bile. Como há algumas cepas resistentes à optoquina, quando apenas este teste é realizado, pode haver uma subidentificação da bactéria (WILLETT, 1992; KELLOGG et al., 2001; GUDUCUOGLU et al., 2001).

Os agentes etiológicos na meningite são de difícil obtenção em meios de cultura, principalmente se já houve introdução da antibioticoterapia. A positividade deste teste varia de 75 a 95% (FRISHMAN, 1992; SINAVE, 2001). Para aumentar sua positividade, deve-se fazer uma semeadura do material no meio de cultura, o mais rápido possível, e manter cuidados para uma não contaminação do material. O pneumococo é muito sensível ao calor e ressecamento. A vantagem da cultura é que se a cepa for isolada pode-se testar a sensibilidade desta bactéria aos antibióticos, o que não é possível com os testes imunológicos (REQUEJO, 1996).

Os métodos imunológicos baseiam-se nas reações antígeno-anticorpo com a definição do antígeno polissacáride capsular e identificação do pneumococo. Elas compreendem a contra-imunoeletroforese, aglutinação por partículas de látex, coaglutinação e ensaio imunoenzimático (ELISA) (FEDSON, MUSHER, 1994; PETER, 1988). Associando-se a cultura com os testes imunológicos aumenta-se a identificação dos agentes. As reações imunológicas podem ser realizadas tanto em material de líquido cefalorraquidiano (LCR) como em sangue ou urina. Podem apresentar resultados falsos negativos, quando há níveis baixos ou muitos elevados

de antígenos no material analisado, ou apresentar falsos positivos, quando há reação cruzada (REQUEJO, 1996).

Atualmente novos testes imunológicos estão sendo desenvolvidos e utilizados, como o *Now* teste, o qual identifica antígenos urinários específicos de *S. pneumoniae* por meio de uma análise imunocromatográfica (FADEN et al., 2002; GUTIERREZ et al., 2003).

Com a utilização da biologia molecular surgiu a PCR (reação em cadeia de polimerase), a qual identifica os agentes a partir do seu material genético (DOMINGUEZ et al., 2001; GREINER et al., 2001; MURDOCH et al., 2003).

A sensibilidade e especificidade variam de acordo com cada teste e cada agente etiológico. No LCR para o pneumococo, o teste mais específico é a PCR, com 100% de especificidade e com 90% de sensibilidade. A contraímuno-eletroforese apresenta o mesmo valor de sensibilidade, sendo um pouco menos específica, 98%. Já o látex é um pouco mais sensível, com 94%, e menos específico, com 97%. O ELISA é mais sensível, porém menos específico (REQUEJO, 1996).

1.3 CLASSIFICAÇÃO DE *Streptococcus pneumoniae* SEGUNDO SOROTIPOS

A reação de Neufeld-Quellung, que se baseia na capacidade de o soro hiperimune específico reagir com a cápsula da bactéria em suspensão, além de proporcionar a identificação rápida e segura do pneumococo, permite sua classificação e o reconhecimento dos sorotipos. Atualmente existem 90 sorotipos descritos, porém apenas um número pequeno predomina como causa de doença no homem (TEELE, 1998; WILLETT, 1992; HENRICKSEN, 1995).

A distribuição quanto aos sorotipos varia nas diversas regiões do mundo, podendo variar também com o espaço de tempo, idade e tipo de infecção, sendo necessários estudos epidemiológicos freqüentes para se monitorizar a freqüência de cada sorotipo em cada região específica. Na América Latina existe o projeto denominado Sistema Regional de Vacinas (SIREVA), que faz a vigilância

epidemiológica de *S. pneumoniae* na região, coordenado pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Esse estudo avalia também a incidência dos sorotipos circulantes. Em 1999, Brandileone publicou dados deste estudo onde os 12 sorotipos mais prevalentes no Brasil foram 14, 1, 6B, 18C, 5, 3, 6A, 23F, 9V, 19F, 4 e 19A correspondendo a 75,6% das 2.050 cepas avaliadas. Há também vários estudos locais mostrando nítidas variações da distribuição dos sorotipos nas diversas regiões (TAUNAY, AUSTRIAN, LANDGRAFF et al., 1990; SESSEGOLO, LEVIN, LEVY et al., 1994; BRANDILEONE, VIEIRA, ZANELLA et al., 1995; HEIN, EJZENBERG, LOTUFO et al., 1995; BEREZIN, 1995). No Estado do Paraná existem poucos estudos sobre sorotipos circulantes (BRANDILEONE, 1999).

Os portadores podem albergar diferentes sorotipos continuamente ou intermitentemente. Alguns sorotipos são mais freqüentemente isolados em faixas etárias específicas, como os chamados sorotipos pediátricos, o 6A, 6B, 14, 19F e 23F. Já o sorotipo três é mais freqüentemente encontrado em adultos (VELASCO et al., 1995; MEATS et al., 2003).

A virulência do pneumococo depende do sorotipo, composição química e quantidade de polissacárides capsular produzido pela cepa (AZOULAY-DUPVIS et al., 2000; REN et al., 2003). Estas diferenças determinam a sobrevivência da bactéria na corrente circulatória e a capacidade de provocar doença invasiva (VELASCO et al., 1995). Farhat, em 1998, relata como sendo os mesmos sorotipos causadores de meningite, septicemias, otites e pneumonias. Gray e Dillon, em 1986, ao analisarem 1.310 crianças no Children's Hospital no Alabama, EUA, observaram os sorotipos 19, 6 e 14 como os mais isolados em otite média aguda; enquanto para meningite foram os 6, 14 e 18; bacteremia 14, 6 e 18 e pneumonia, os 19, 6 e 23. Isso confirma que a freqüência dos sorotipos encontrados, colonizando pessoas saudáveis ou causando doença invasiva, varia de acordo com a comunidade e ao longo do tempo (SNIADACK et al., 1995).

As infecções sistêmicas recorrentes pelo mesmo sorotipo são raras, e quando ocorrem deve-se pensar em imunodepressão (COCCIA et al., 1998). Do

mesmo modo, infecções simultâneas por sorotipos diferentes também são raras. Chaves et al., em 2003, descreveram um caso de meningite pneumocócica pelos sorotipos 7 e 9V, simultaneamente.

1.4 EPIDEMIOLOGIA DAS INFECÇÕES POR *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae é um patógeno que coloniza as mucosas do trato respiratório superior do homem, na maioria das vezes coexiste com a microbiota habitual, sem causar doença, e quando causa, apresenta-se desde infecções respiratórias assintomáticas a doenças invasivas como septicemia ou meningites (AUSTRIAN, 1981a).

O seu modo de transmissão ocorre por aerossóis de doentes ou portadores nasais sãos. E por ser sensível ao calor e ressecamento precisa de contato direto entre a fonte infectante e a pessoa suscetível. A transmissão comumente ocorre entre familiares ou crianças na escola, e freqüentemente está associada a infecções respiratórias de etiologia viral (GRAY, DILLON, 1986; MUSHER, 1992; HOSHINO et al., 2002).

A incidência de colonização pelo pneumococo é variável conforme a população estudada, sendo mais freqüente nos meses do inverno e primavera, na idade pré-escolar e em idosos (GRAY, DILLON, 1986; MUSHER, 1992). Outros fatores que também influenciam são: o fumo (EL AHMER et al., 1999), a convivência em escolas ou creches e a existência de irmãos menores de cinco anos (FERREIRA, 1999). Em geral, a taxa de portador varia de 25 a 50%, alcançando extremos de 5% em adultos, que não convivem com crianças, a 97% nas crianças e adultos institucionalizados (GRAY, CONVERSE, DILLON, 1980; TEELE 1998).

Os fatores de risco, associados ao desenvolvimento de infecção pneumocócica, são: idade, altas taxas de colonização na população, estação do ano, ambientes com conglomerados de pessoas, infecções respiratórias prévias de trato respiratório, etilismo, tabagismo, imunossupressão e aleitamento materno

(GRAY, DILLON, 1986; MUSER, 1992; GRAY, CONVERSE, DILLON, 1980; LEVINE et al., 1999; LOEFFLER, FISCHETTI, 2003).

Após a colonização da nasofaringe, a meningite pneumocócica resulta da invasão da mucosa pela bactéria, acesso à corrente sangüínea e eventualmente a chegada às meninges e LCR, ou como complicação de focos contíguos como a otite (CDC, 1998).

A doença pneumocócica geralmente não decorre do estado de portador prolongado e sim da aquisição de uma nova cepa. Tem importância não só o estado imune do hospedeiro no momento da colonização, como também a virulência da cepa adquirida para desenvolvimento de doença e em que sítio ocorrerá (VELASCO et al., 1995; TOUMANEN, AUSTRIAN, MASURE, 1995).

A imunidade desenvolvida pelos polissacárides capsulares de *S. pneumoniae* é sorotipo específica. Os indivíduos saudáveis, geralmente, resistem à doença pneumocócica pela imunidade adquirida pelos anticorpos funcionais anti-polissacárides dos sorotipos que colonizam a nasofaringe (VAN DAM, FLEER, SNIPPE, 1990; VELASCO et al., 1995). Contudo, a proteção conferida por determinados sorotipos não é absoluta para outras cepas do mesmo sorotipo, tudo depende do equilíbrio entre virulência da cepa infectante versus imunidade do hospedeiro (GILLESPIE, 1989).

As taxas mundiais de mortalidade por infecção pneumocócica variam de 6 a 60% (GARCIA-LEONI et al., 1992). No Brasil há poucos dados, Farhat et al., em 1993, mostraram uma letalidade em casos com meningite de 25% em menores de 15 anos, enquanto Carvalho et al., em 1988, acharam uma letalidade de aproximadamente 50%, nos menores de cinco anos.

1.4.1 Profilaxia das Infecções por *Streptococcus pneumoniae*

Em 1891, Klepers iniciou estudos que serviram de base para as atuais vacinas, demonstrando imunidade, soro específica, de coelhos após uso de antissoro contra o pneumococo (apud AUSTRIAN, 1981b). E, desde então, foram realizados vários estudos tentando desenvolver uma vacina eficaz contra o pneumococo, sem grande sucesso, pelo desconhecimento da diversidade dos polissacárides capsulares. Em 1927, Dochez e Avery, seguidos por Avery e Morgan, em 1925, introduziram a idéia do antígeno polissacáride capsular. E, em 1930, Francis e Tillet demonstraram que estes polissacárides são antigênicos ao homem. Finalmente em 1935, Finland e Ruegsegger iniciaram o desenvolvimento de uma nova imunização (AUSTRIAN, 1981b; WATSON et al., 1993).

Por várias décadas tentaram-se vacinas eficazes, e a precursora foi a tetravalente, depois, a hexavalente. Estas entraram em desuso com o início da antibioticoterapia, as sulfonamidas e as penicilinas. Porém, as infecções pneumocócicas continuavam apresentando alta mortalidade, voltando o interesse sobre sua profilaxia. E em 1977, foi licenciada a vacina polissacarídica 14-valente e finalmente, em 1983, a 23-valente, ainda utilizada (ROBBINS et al., 1983). Esta vacina é constituída por 23 polissacárides capsulares dos seguintes sorotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F, responsáveis por 85 a 90% das infecções invasivas nos EUA e alguns países como o Brasil (ROBBINS et al., 1983; MONTANER et al., 2001).

A vacina 23 valente, por ser polissacarídica, só deve ser aplicada em maiores de dois anos, e não provoca resposta imunológica timo-dependente (T-dependente), não produzindo célula de memória com eficácia é variável e não duradoura (SPIKA, FEDSON, FACKLAM, 1990). Com isso, motivaram-se novos estudos e, em 2000, foi licenciada, nos EUA, e posteriormente no Brasil, a mais nova vacina pneumocócica conjugada heptavalente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), na qual o polissacáride é conjugado a uma proteína carreadora, induzindo uma

resposta protetora, mais duradoura, dependente de células T e com maior resposta a reforços vacinais. Pode ser aplicada em menores de dois anos, com ótima eficácia, para os sorotipos nela contidos, e muito pouco reatogênica (BLACK et al., 2000; OBARO, 2002). Encontram-se ainda em estudos vacinas nove (acrescido os sorotipos 1 e 5) e 11 valentes (acrescido os 3 e 7F) (HAUSDORFF, CHANG, RONALD, 1998; HAUSDORFF, KLOEK, BRYANT, 1998). A vacina conjugada, além de proteger contra infecções, reduz o estado de portador do pneumococo (KAYHTY et al., 1995; DAGAN et al., 1996; LEACH et al., 1996).

1.5 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA DE *Streptococcus pneumoniae*

A importância do pneumococo vem aumentando constantemente pelo aparecimento de cepas resistentes e multirresistentes à terapêutica habitual (BAQUERO, 1995; PARASKAKIS et al., 2001; JETTÉ et al., 2001).

O primeiro relato de resistência de *S. pneumoniae* foi em 1917, com a optoquina. Porém, pelos graves efeitos colaterais, este agente foi muito pouco empregado (AUSTRIAN, 1981a; KLUGMAN, 1990). Em 1939, observou-se resistência às sulfonamidas, adquirida durante o tratamento. Posteriormente, em 1943, novo relato de resistência à sulfonamida foi descrito em isolado de um paciente, e outro relato de uma resistência relativa à penicilina, em um modelo animal (KLUGMAN, 1990). Com o passar dos tempos, em 1965, foi descrita a resistência deste agente à tetraciclina na Austrália. E em 1967, houve o primeiro relato de resistência moderada à penicilina (CIM de 0,6µg/ml), também na Austrália, em uma paciente de 25 anos, imunodeprimida, com pneumonia, com história de uso de vários antibióticos prévios (HANSMAN; BULLEN, 1967). Em 1974, houve nova descrição de resistência moderada na Nova Guiné (HANSMAN et al., 1974). Na década de 1970 foram feitos vários relatos de pneumococo resistente à penicilina nos Estados Unidos, e, em 1977, já havia uma resistência múltipla (definida como resistência simultânea a três

ou mais diferentes grupos de antibióticos) documentada em Johannesburg, na África do Sul (FEDSON, MUSHER, 1994; AUSTRIAN, 1994; APPELBAUM, 1996).

A partir da década de 1980, a resistência do pneumococo à penicilina aumentou rapidamente, e atualmente cepas resistentes são encontradas em praticamente todos os continentes, às vezes com taxas acima de 70% (APPELBAUM, 1996; BUTLER, DOWELL, BREIMAN, 1998; JACOBS, 1998; GREEMBERG et al., 2002).

Em todos os continentes há regiões com altas concentrações de resistência, sendo denominadas regiões foco de cepas resistentes; na Europa, são as regiões da Hungria, Espanha e França, que apresentam um índice de resistência acima de 50% (CASAL, 1982; LIÑARES et al., 1983; GARCIA-LEONI et al., 1992; FENOLL et al., 1991; MARTON et al., 1991; MARTON, 1992; BAQUERO et al., 1998; BAQUERO et al., 1999; GREEMBERG et al., 2002).

Na África do Sul, a região de Soweto com 40 a 45% e na Argélia com 35%, são as maiores taxas encontradas (KLUGMAN, KOORNHOF, 1988; APPELBAUM, 1992; KELL et al., 1993; BAQUERO, 1995; BAQUERO et al., 1998; ADEGBOLA et al., 1998; RAMDANI-BOUQUESSA, RAHAL, 2003).

Já na Ásia, as regiões consideradas como foco de resistência são o Vietnã com 61%, Turquia com 54%, Tailândia com 35 a 58%, Taiwan com 39%, Japão com 40 a 65%, Hong Kong com 56% e Coreia do Sul acima de 70% (MASTRO et al., 1991; DAGAN et al., 1994; BAQUERO, 1995; KAM et al., 1995; LEE, PARK, JANG, 1995; LYON et al., 1996; RIKITOMI et al., 1996; UWAYDAH, JRADEH, SHIHAB, 1996; KOH, SHG, NGAN, 1998; SENER et al., 1998; DEJSIRILERT et al., 1999; HO et al., 1999; SAHA et al., 1999; SONG et al., 1999; GREEMBERG et al., 2002).

Na Oceania, a região de maior resistência é a Nova Guiné, com 30% (BAQUERO, 1995; BRETT et al., 1999), enquanto nos EUA, são o Tennessee, com 70%, o Kentucky e Arkansas, com 50%, a Carolina do Norte, com 48%, o Novo México, com 25 a 50%, e o Arizona, com 30% (BAQUERO, 1995; LOVGREN, SPIKA, TALBOT, 1998; BAQUERO et al., 1998; BLONDEAU, SUTER, BORSOS, 1999; TANG et al., 2002; STEIN, WEBER, KELLEY 2003).

Na América Latina, até 1993, quando foi iniciado o projeto SIREVA, poucos dados eram conhecidos. E em 1998, Kertesz et al. publicaram com a taxa de pneumococo resistente de 24,9% no continente, sendo 16,7% de resistência intermediária e 8,2% de resistência plena. O México apresentou taxas de 48% (ECHÁÑIZ-AVILEZ et al., 1997), o Uruguai, 40% (HORTAL et al., 1997), a Argentina 24% (ROSSI et al., 1997) e 12% na Colômbia (CASTAÑEDA et al., 1997). No Brasil, as taxas dos três centros, inicialmente acompanhados, foram de 25,1% em São Paulo, 18,3% em Recife e 4,3% em Belo Horizonte, com uma taxa global de 21% (BRANDILEONE et al., 1997). E, desde então, cada vez mais, estão sendo realizados novos estudos para se avaliar a resistência de cada local.

1.5.1 Diagnóstico Laboratorial da Resistência Antimicrobiana

Historicamente a resistência antimicrobiana era determinada pela ausência de resposta clínica à administração do medicamento. Atualmente métodos laboratoriais podem prever essa resposta clínica, ao testar *in vitro* a sensibilidade da bactéria aos antimicrobianos e ao dosar as concentrações da droga no soro e em outros fluidos do hospedeiro. Os parâmetros utilizados para avaliar a suscetibilidade das bactérias aos antimicrobianos são a concentração inibitória mínima (CIM), que é a menor concentração necessária para inibir o crescimento visível da bactéria, e a concentração bactericida mínima (CBM), que consiste na menor concentração do antibiótico capaz de matar a bactéria (APPELBAUM, 1994; JORGENSEN, FERRARO, 1998).

Dentre os métodos laboratoriais disponíveis para avaliar a sensibilidade do pneumococo aos antimicrobianos, os mais comumente usados são: difusão em disco, determinação da CIM por diluição em Agar, macrodiluição em tubos, microdiluição em placas e o E-teste (*Epsilonometer-Test*). Destes o que vem sendo preferido pela sua confiabilidade, rapidez e simplicidade de execução, só que com o custo ainda elevado, é o E-teste. A concordância na definição da CIM para o

pneumococo, realizada pelo E-teste e a microdiluição em caldo, é superior a 80% (BOLMSTROM et al., 1988; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997).

Atualmente, alguns estudos utilizam a PCR para avaliar alterações das proteínas que se ligam à penicilina (*protein binding penicilin* – PLP) e predizer a sensibilidade do pneumococo à penicilina (KEARNS et al., 2002; TANG et al., 2002).

O Comitê Nacional de Padronizações para Laboratório Clínico dos EUA (*National Committee for Clinical Laboratory Standards* - NCCLS) padroniza a CIM, dos diferentes antibióticos para os diferentes germes, servindo como referência para se avaliar o grau de resistência (NCCLS, 2002).

Rotineiramente é utilizado um teste de triagem para identificação do pneumococo resistente à penicilina, na qual emprega-se o disco de 1µg de oxacilina, em placas de cultura. Quando halo de inibição do crescimento bacteriano ao redor do disco é $\geq 20\text{mm}$, significa que a cepa é sensível à oxacilina, e assume-se como cepa também sensível à penicilina. Quando halo é $\leq 19\text{mm}$, esta cepa deve ser testada especificamente para penicilina para confirmar se é resistente ou não (APPELBAUM, 1996). A sensibilidade à penicilina não é realizada pelo disco de penicilina, pois este disco não é sensível para este diagnóstico (SWENSON, HILL, THORNSBERRY, 1996).

S. pneumoniae resistente à penicilina é definido por uma CIM para penicilina acima de 0,06µg/ml. Sendo esta resistência classificada em dois níveis, resistência moderada, quando apresentar níveis entre 0,1 e 1,0µg/ml e plenamente resistentes, com CIM $\geq 2,0\mu\text{g/ml}$ (NCCLS, 2002). Esta nomenclatura, graduando os níveis de resistência à penicilina, é de grande utilidade por mudar a terapêutica a depender do tipo de infecção que foi isolada. Quando há uma resistência moderada, isolada num caso de meningite, pela dificuldade de se atingir níveis bactericidas do antibiótico no LCR, essa resistência moderada é muito mais importante, que se isolado, por exemplo, num caso de pneumonia (JACOBS, 1992).

1.5.2 Mecanismos de Resistência Antimicrobiana à Penicilina

Os mecanismos de resistência variam para os diversos patógenos e antibióticos. Na dependência do mecanismo de cada droga. O efeito antibactericida da penicilina sobre o pneumococo depende da capacidade deste medicamento em penetrar no envoltório bacteriano e de se ligar covalentemente a sítios alvos da parede celular, as PLP, levando a lise bacteriana (JABES, MACHMAN, TOMASZ, 1989). As PLP estão ancoradas na membrana citoplasmática, recobertas pelos peptídeoglicanos e a cápsula polissacarídica, com atividade localizada (SPRATT, 1994). Existem seis tipos de PLP imunologicamente diferentes. Cinco de alto peso molecular, variando de 79 a 98Kda, as 1A, 1B, 2X, 2A e 2B, e uma de baixo peso molecular a PLP 3, com 43Kda. Todas PLP são essenciais à existência do pneumococo, com exceção da PLP três (ZIGHELBOIM, TOMASZ, 1980; MARKIEWICZ, TOMASZ, 1989; JAMIN et al., 1993; JAMIN, HAKENBECK, FRERE, 1993; SPRATT, 1994). Os β -lactâmicos matam a bactéria pela inativação das PLP, que são produtoras dos peptídeoglicanos da parede celular. E com a inativação das PLP há formação de uma parede sensível às forças osmóticas do meio (SPRATT, 1994).

A resistência antimicrobiana do pneumococo à penicilina, em geral, é um processo gradativo, mediado cromossomicamente, provavelmente de mutações sucessivas no código genético e/ou de substituições de segmentos do cromossomo, por fragmentos provenientes de outras espécies de estreptococos (TOMASZ, 1997; SCHREIBER, JACOBS, 1995; MAIDEN, 1998). Tem como resultado a diminuição da afinidade de uma ou mais das PLP. Em consequência, há uma diminuição progressiva da sensibilidade à penicilina e, em graus variados, aos demais β -lactâmicos, fazendo com que maiores concentrações da droga sejam necessárias para inibição do crescimento bacteriano (NORMARK, NORMARK, 2002). A alta resistência à penicilina necessita da modificação química de cada uma das PLP, 1A, 2X, 2A e 2B, enquanto a resistência intermediária ocorre quando apenas três dessas

PLP são alteradas (SPRATT, 1994; COFFEY et al., 1995; PARADISI, CORTI, 2000; BRUEGGMANN, PFALLER, DOERN, 2001; SMITH, KLUGMAN, 2003).

O uso do antibiótico leva a uma pressão seletiva sobre a bactéria gerando uma mutação no código genético, e esta assume-se como estável, não mais dependendo da pressão ambiental da droga (ODENHOLT, 2003). Porém, há relatos de diminuição da prevalência de cepas pneumocócicas resistentes à penicilina, decorrente da limitação do uso de antibiótico (ARNOLD, LEGGIADRO, BREIMANN, 1996; KRISTINSSON, 1999).

Ao contrário do que ocorre com outras bactérias Gram positivas, nunca se detectou produção de β -lactamases pelo pneumococo (MOODE, 1978; ROBINS-BROWNE et al., 1979; PECHÈRE, 2002).

1.5.3 Classificação de *Streptococcus pneumoniae* quanto ao Clone de Resistência à Penicilina

Em 1997, foi criado um sistema internacional de notificação dos clones de pneumococo, a Rede de Epidemiologia Molecular do Pneumococo, sob a responsabilidade da União Internacional das Sociedades Microbiológicas. A nomenclatura para notificação e classificação do clone envolve o país de origem, onde o clone foi identificado pela primeira vez, quando o país é muito grande, como os EUA, pode ser utilizado o nome do estado; o sorotipo da cepa e o número de classificação do clone. Até 2001, 16 clones foram classificados, sendo eles o Espanha^{23F}-1, Espanha ^{6B}-2, Espanha ^{9V}-3, Tennessee^{23F}-4, Espanha¹⁴-5, Hungria^{19A}-6, África do Sul^{19A}-7, África do Sul^{6B}-8, Inglaterra¹⁴-9, República Tcheca¹⁴-10, República Tcheca ^{19A}-11, Finlândia^{6B}-12, África do Sul^{19A}-13, Taiwan^{19F}-14, Taiwan^{23F}-15, Polônia^{23F}-16 (HERMANS et al., 2000; McGEE et al., 2001; McELLISTREM, 2001; TREFLER, DAGAN, 2001; CHIOU, ESSEL, SUMERKAN, KOCAGOZ, 2001; REINERT et al., 2001; IP et al., 2002).

1.5.4 Mecanismos de Resistência Antimicrobiana aos demais Antibióticos

Paralelamente à resistência à penicilina, o pneumococo pode desenvolver resistências aos demais β -lactâmicos e a outros antimicrobianos, sendo denominada resistência múltipla ou multirresistência, quando presente para três ou mais grupos de antibióticos, sendo mais comumente detectada dentre as cepas já resistentes à penicilina. A primeira cepa multirresistente foi descrita em 1977, em Johannesburg, África do Sul. Foi isolada em criança hospitalizada com quadro clínico de pneumonia e histórico de terapia prévia com penicilina e cefalotina, sendo resistente à penicilina, tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, sulfametoxazol-trimetoprim e clindamicina (KLUGMAN, 1990).

O pneumococo é uma bactéria naturalmente transformável, isto é, capaz de importar e inserir fragmentos de DNA de outros microrganismos em seu próprio cromossoma, podendo ocorrer entre isolados de pneumococo e entre espécies de estreptococos, sendo esse fenômeno denominado “disseminação horizontal de genes” (DOWSON et al., 1989; COFFEY et al., 1991; DOWSON et al., 1994; SPRATT, 1994; TOMASZ, MUÑOZ, 1995).

Os genes responsáveis pela expressão de resistência aos não β -lactâmicos podem ser adquiridos por conjugação do pneumococo com outras espécies de estreptococos, em geral integrantes da flora de oro e nasofaringe (APPELBAUM, 1996).

As cefalosporinas particularmente ativas *in vitro* contra as cepas resistentes à penicilina são a cefuroxima, cefpodoxima, cefprozil, cefotaxima e ceftriaxona. Contudo, já há relatos nos EUA de cepas resistentes à penicilina e também à ceftriaxona e cefotaxima, com taxas até de 20% (APPELBAUM, 1996). No Brasil, Nicodemo et al. (2001) publicaram um estudo com 300 cepas, no qual foi observado uma resistência de 7% a cefalosporinas de segunda geração e de 0,3% para cefalosporinas de terceira geração, enquanto para estas cepas a resistência à penicilina era de 18,6%. A resistência à cefalosporina é conferida pela alteração em apenas duas PLP: a 1A e 2X (SPRATT, 1994; PARADISI, CORTI, 2000; BRUEGGMANN,

PFALLER, DOERN, 2001; SMITH, KLUGMAN, 2003). A redução da afinidade à penicilina pode incluir redução da afinidade à cefalosporina de terceira geração, podendo levar à resistência cruzada com outros antibióticos β -lactâmicos. Entretanto, a resistência para estas classes de β -lactâmicos não é necessariamente correlacionada. Cepas altamente resistentes às cefalosporinas, devido às alterações nas PLP, 1A, 2X e 3, podem clinicamente ser suscetíveis à penicilina, devido a afinidade à PLP 2B não ter sido alterada (MBELE et al., 1997; COFFEY et al., 1995). Similar correlação é encontrada entre a resistência à oxacilina e a penicilina; por este motivo o teste de suscetibilidade à oxacilina é apenas presuntivo para resistência à penicilina (DOWSON et al., 1994b; COFFEY et al., 1995).

A resistência ao cloranfenicol, eritromicina e tetraciclina é, em geral, associada à multirresistência, sendo a transmissão dos gens de resistência a esses antibióticos mediada por transposons, Tn1545 ou Tn5253, o que facilita sua disseminação (RICE, BONOMO, 1996; AMEZAGA et al., 2002), levando a taxas maiores que 30% (MASTRO et al., 1991; BAQUERO et al., 1999; BADEA, BRAGA, TOMASIAN, 2001; DEL GROSSO et al., 2001; NICODEMO et al., 2001; MONTANARI et al., 2003). A resistência à eritromicina confere resistência cruzada com outros macrolídeos, como a lincomicina e clindamicina (KLUGMAN, 1990), com taxas variando muito. No estudo de Nicodemo et al. (2001) observou-se 6,7% de resistência à claritromicina e 29,6% para azitromicina.

A resistência do pneumococo à sulfametoxazol-trimetoprim e às quinolonas, em geral, também é associada à multirresistência, no primeiro caso, com taxas mais elevadas que à penicilina (KLUGMAN, 1990). Já em relação às fluoroquinolonas, as taxas reportadas são menores que 1% (CATCHPOLE et al., 1996; DOERN et al., 1998; HO et al., 1999; ALÓS et al., 2001; NICODEMO et al., 2001; OTEO et al., 2001) e parece que não há relação com disseminação clonal (NICHOL, ZHANEL, HOBAN, 2003).

A resistência ao imipenem é rara, sendo relatada uma taxa menor de 0,5%, nos EUA (BUTLER, HOFMANN, CETRON, 1996; JEHL et al., 2001).

Não há até o momento relato de cepas pneumocócicas resistentes a vancomicina (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS PNEUMOCOCCAL INFECTIONS, 2000).

1.5.5 Fatores Predisponentes para Resistência Antimicrobiana

Em todo mundo a incidência dos pneumococos multirresistentes está aumentando rapidamente, sendo diferente nas diversas regiões. Apresenta como fatores de risco: os extremos das idades, com uma maior incidência em crianças abaixo dos seis anos, principalmente abaixo de dois anos e idosos (ARASON et al., 1996; JACOBS, 1998; JACOBS et al., 1998), estação do ano (YAGUPSKY et al., 1998), condições de saúde do hospedeiro (DOROBAT et al., 2001; REINERT et al., 2001), história de infecções recorrentes, uso de antibiótico prévio (ANGLIN, SIEGEL, PACINI, 1984; BLOCK, HARRISON, HEDRICK, 1995; GUILLEMONT, CARBON, 1999; KEULEYAND et al., 2000; MARKOVSKA, 2001), permanência em creches ou ambientes fechados (HENDERSON et al., 1988; McCracken, 1995), hospitalizações recentes (LEE, PARK, JANG, 1995; GREENBERG, MARTIN, 1999), natureza do material examinado, as cepas resistentes são mais facilmente isolada em esfregaços de nasofaringe, expectorações e secreções do ouvido médio, que em relação a cepas invasivas, obtidas de sangue ou LCR (BARNETT, KLEIN, 1995; BEDOS, CHEVERT, CHASTANG, 1996), tipo de infecção pneumocócica, pois é mais freqüentemente isolado como colonização de nasofaringe que causando infecção de ouvido médio, ou mais ainda, doença invasiva (McCRAKEN, 1998; REINERT et al., 2001).

As altas taxas de pessoas portadoras de cepas resistentes na comunidade também são descritas como fator de risco (DAGAN et al., 1999; PRINCIPI et al., 1999). Também há uma maior associação entre usuários de planos de saúde privado e resistência antimicrobiana, justificado pela maior prescrição de antimicrobianos neste grupo (DEEKS et al., 1999). Devido ao mesmo motivo, também se encontra uma

menor taxa de resistência nos pacientes de zona rural em relação aos de zona urbana (MTHWALO et al., 1998).

O principal fator de emergência e aquisição de cepa resistente é o uso de antibiótico prévio. O uso abusivo e inadequado dos antimicrobianos, principalmente os de amplo espectro de ação, acelera a evolução da resistência antimicrobiana (FILE, 1999; SCHRAG, BEALL, DOWELL, 2000).

Os altos níveis de resistência à penicilina ($\text{CIM} \geq 2\mu\text{g/ml}$) e multirresistência estão associados a poucos sorotipos, 6A, 6B, 14, 19F, 19A e 23F. Já a resistência intermediária foi encontrada em quase todos os sorotipos descritos, sendo os mais freqüentes os 6, 14 e 19 (WARD, 1981; KLUGMAN, 1990; APPELBAUM, 1992). E por estes serem sorotipos pediátricos, esta população fica sendo a de maior risco. Os sorotipos 10, 11 e 23 foram descritos por Baquero; Martinez-Beltran; Loza, em 1991, como pouco associados à resistência. No Brasil as cepas mais associadas à resistência foram 6A, 6B, 14, 19A, 19F, 23B e 23F (KERTESZ et al., 1998).

1.5.6 Tratamento das Infecções por *Streptococcus pneumoniae* Resistente

Como o advento do aumento de *S. pneumoniae* resistente à penicilina e aos demais antibióticos, houve um aumento nas falhas de tratamento, fazendo com que sejam revistas as recomendações terapêuticas (GREENBERG et al., 2002).

É preciso considerar que o tratamento inicial para a maioria das infecções pneumocócicas permanece empírico, quanto à etiologia e ao padrão de sensibilidade às drogas, não havendo unanimidade em relação ao manuseio da terapêutica das infecções causadas pelo pneumococo resistente à penicilina. As estratégias devem ser baseadas e respaldadas pelos indicadores epidemiológicos locais, não se podendo definir com segurança a partir de que taxas a ocorrência do pneumococo resistente pode mudar uma conduta terapêutica, num determinado tipo de infecção (MANTESE, 1999).

As infecções pneumocócicas que mais geram dúvidas quanto ao tratamento são as otites, pneumonias e meningites. Cada região ou país deve decidir qual melhor esquema que lhe é apropriado e reavaliá-lo periodicamente (POOLE, 1998; DOWELL et al., 1999). Em relação à otite média aguda (OMA) o que parece ser mais adequado, para o Brasil, é a terapêutica inicial com amoxicilina, dose habitual (35 a 50mg/kg/dia), por sete a dez dias. Pode-se aumentar o tempo da terapêutica para 10 a 14 dias, nos casos de OMA severa, quando o paciente apresenta febre elevada, toxemia ou supuração, ou também, em pessoas que apresentem um maior risco de infecção pelo pneumococo resistente, como crianças abaixo dos dois anos, permanência em creches, episódios freqüentes de otites ou uso prévio de antibiótico nos últimos três meses. Quando houver falha terapêutica, que é traduzida pela permanência dos sintomas por 48 a 72 horas, pode-se aumentar a dose da amoxicilina (80 a 90 mg/kg/dia), substituir o antimicrobiano pela associação amoxicilina-clavulanato, dose habitual ou suplementada com dose da amoxicilina isolada totalizando o dobro da dose habitual; outra opção é a substituição pela cefalosporina oral, sendo as melhores opções a cefuroxima, cefpodoxima ou cefprozil, ou ainda pelo uso da ceftriaxona (POOLE, 1998; DOWELL et al., 1999, MANTESE, 1999).

Analisando-se a mortalidade das pneumonias observa-se que ela não está relacionada com a sensibilidade *in vitro* do pneumococo à penicilina, pois os níveis sérico e pulmonar da maioria dos β -lactâmicos empregados no tratamento das pneumonias são suficientes para erradicação das cepas com resistência intermediária ou mesmo plena, com exceção das cepas com CIM muito elevadas ($\geq 4\mu\text{g/ml}$) (BARTLETT et al., 1998; SAHM et al., 2002). Assim, considera-se como eficaz a terapêutica com penicilina cristalina, nas doses habituais de 150 a 200.000UI/kg/dia, para o tratamento das pneumonias por *S. pneumoniae* com CIM $\leq 2,0\mu\text{g/ml}$. Contudo, alguns autores indicam como terapia inicial doses oscilando de 100 a 400.000UI/kg/dia de penicilina cristalina (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997; KAPLAN, MASON, 1998). Quando há falha terapêutica, as drogas de segunda

linha são: a cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, clindamicina, cloranfenicol, imipenem, meropenem ou a vancomicina. Mas, com objetivo de preservar a vancomicina para os casos de meningite pneumocócica, infecções por estafilococos ou enterococos resistentes, esta deve ter seu uso o mais restrito possível (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997).

No caso das meningites de provável etiologia pneumocócica, em relação à terapêutica, deve-se mudar a conduta antiga de se usar penicilina apenas até o resultado do antibiograma, pois o nível líquido de 1,0µg/ml promovido pela posologia habitual não é suficiente mesmo para as cepas de resistência intermediária (KAPLAN, MASON, 1998). Atualmente, no nosso meio, o mais recomendado é a terapêutica inicial apenas com cefalosporina de terceira geração para crianças maiores de dois meses. Mas, como a resistência às cefalosporinas vem aumentando muito, a sensibilidade a este agente deve sempre ser testada (MANTESE, 1999), questionando-se quando haverá necessidade da introdução inicial de terapia associada à vancomicina ou carbapenêmicos.

Para avaliar, planejar e implantar medidas de controle e tratamento adequado para redução da morbidade e mortalidade das infecções pneumocócicas, em uma determinada região, informações locais sobre a epidemiologia destas infecções são fundamentais.

No Paraná, o real perfil de resistência do pneumococo é desconhecido. E como o diagnóstico da doença pelo *S. pneumoniae*, no início do quadro clínico, é sempre presuntivo, sendo empírica a escolha antimicrobiana, o desconhecimento do perfil de resistência local dificulta o uso racional da antibioticoterapia. A ausência de dados sobre os sorotipos circulantes também dificulta a profilaxia com a nova vacina pneumocócica conjugada heptavalente.

2 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivos:

- Avaliar as taxas de resistência de *S. pneumoniae*, isolado no LCR de pacientes com meningite bacteriana aguda, aos principais antibióticos utilizados no tratamento desta patologia, a penicilina G, ceftriaxona e vancomicina;
- Avaliar os possíveis fatores de risco para resistência de *S. pneumoniae* às drogas estudadas;
- Descrever os sorotipos de *S. pneumoniae* encontrados na amostra estudada;
- Sugerir a terapêutica empírica inicial para meningite bacteriana aguda no Estado do Paraná.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado prospectivamente, sendo selecionada amostras de LCR com cultura positiva para *S. pneumoniae*, isoladas no Laboratório Central do Estado (LACEN), no período de abril de 2001 a agosto de 2002. O LACEN recebe amostras de LCR e soros de pacientes com suspeita de meningite de todos os hospitais do Estado.

As amostras de LCR foram enviadas para o LACEN em dois frascos tipo penicilina, um frasco contendo ágar chocolate inclinado e o outro, esterilizado e vazio, para realização da prova de aglutinação por partículas de látex.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas no estudo todas as amostras de *S. pneumoniae* recebidas pelo LACEN e isoladas no LCR ou soro de pacientes com suspeita de meningite, no período de abril de 2001 a agosto de 2002.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas todas as cepas identificadas apenas pela prova de aglutinação por partículas de látex ou que eram inviáveis para realização dos testes microbiológicos de resistência antimicrobiana.

3.3 CASUÍSTICA

Nesse período, foram analisadas 3.545 amostras de LCR ou soro de pacientes, com suspeita de meningite, sendo identificado agente etiológico em 436 amostras (tabela 1).

TABELA 1 - ETIOLOGIA DAS MENINGITES POR FAIXA ETÁRIA NO ESTADO DO PARANÁ - ABRIL 2001 - AGOSTO 2002

AGENTE IDENTIFICADO	FAIXA ETÁRIA (anos)											
	< 2 anos		2-5 anos		6-19 anos		20-50 anos		> 50 anos		Total	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
<i>S. pneumoniae</i>	53	34,9	8	14,5	33	34,0	33	35,5	6	15,3	133	30,5
<i>N. meningitidis</i> tipo B	49	32,2	29	52,7	32	33,0	18	19,3	3	7,7	131	30,0
<i>N. meningitidis</i> tipo C	7	4,6	3	5,5	5	5,2	2	2,2	0	0	17	3,9
<i>N. meningitidis</i> Y/W135	1	0,7	3	5,5	3	3,1	3	3,2	0	0	10	2,3
<i>H. influenzae</i> tipo B	11	7,2	7	12,7	3	3,1	1	1,1	0	0	22	5,1
Outras	31	20,4	5	9,1	21	21,6	36	38,7	30	77,0	123	28,2
TOTAL	152	100,0	55	100,0	97	100,0	93	100,0	39	100,0	436	100,0

S. pneumoniae foi o mais freqüente com 133 casos, destes 102 (76,7%) foram isoladas por cultura e os demais foram identificados apenas pela prova de aglutinação por partículas de látex.

Das 102 amostras identificadas por cultura, uma cepa ficou inviável para realização dos testes de sensibilidade antimicrobiana, sendo excluída do estudo. Outras duas cepas identificadas eram do mesmo paciente e, como apresentavam o mesmo padrão de sensibilidade antimicrobiana, foram consideradas como apenas um caso.

Apenas uma cepa foi isolada da hemocultura, de um paciente com de meningite; os dados do LCR deste paciente também foram avaliados. Todas as demais cepas foram isoladas do LCR.

3.3.1 Grupo de Estudo

O grupo de estudo foi formado por um total de 100 casos, dividido em dois subgrupos, de acordo com a suscetibilidade à penicilina.

O primeiro grupo, dos pacientes sensíveis à penicilina, era formado por 85 pacientes, sendo 26 (30,6%) do sexo feminino e 59 (69,4%) do sexo masculino, apresentando idade média de 23, 18 anos ($\pm 21,82$), mediana de 16 anos, variando de um dia de vida a 73 anos.

O segundo grupo, dos pacientes resistentes à penicilina, era formado por 15 pacientes, sendo sete (46,7%) do sexo feminino e oito (53,3%) do sexo masculino, apresentando idade média de 9,27 anos ($\pm 14,87$), mediana de um ano, variando de três meses de vida a 50 anos.

Três pacientes, todos do grupo dos sensíveis, apresentavam meningites de repetição, com dois, três e quatro episódios. Apenas no último caso era devido à presença de fístula liquórica, após traumatismo craniano, sendo todos os quatro episódios causados pelo *S. pneumoniae*. Nos demais pacientes, não foi estabelecida nem a causa, nem a etiologia microbiana das meningites pregressas. Nesta casuística apenas foi estudado o último episódio de cada paciente.

3.4 MÉTODOS

3.4.1 Isolamento e Identificação de *Streptococcus pneumoniae*

As amostras, enviadas no frasco contendo ágar chocolate inclinado, foram semeadas em placas de ágar chocolate, preparadas com base de Mueller-Hinton (OXOID®, Inglaterra) acrescido de 5% de sangue de carneiro (Centro de Produção de Produtos Imunobiológicos – CPPI, Piraquara, PR) e incubada em atmosfera de 5 a 10% de CO₂ e a temperatura de 35,5 a 36°C, por 48 horas (NCCLS, 2002).

A identificação presuntiva era realizada após transcorrer o período de incubação, submetendo as colônias suspeitas ao teste de suscetibilidade à optoquina. O teste foi realizado tomando algumas colônias, a partir da placa de isolamento primário, e semeadas em um segundo ágar sangue de forma a obter um crescimento confluyente. Imediatamente após a semeadura foi aplicado um disco de optoquina (NEWPROV, Pinhais, PR) de 4µg sobre o inóculo bacteriano. A placa foi incubada em atmosfera de 5 a 10% de CO₂ e a temperatura de 35,5 a 36°C, por 24 horas. Depois de transcorrido o período de 24 horas de incubação, procedeu-se à leitura do halo de inibição ao redor do disco de antibiótico. O aparecimento de uma zona de inibição ≥ 14 mm ao redor do disco de suscetibilidade foi considerado como teste presuntivo positivo para *S. pneumoniae* (figura 1) (LUND, HENRICHSEN, 1978; FACKLAM, WASHINGTON II, 1991, NCCLS, 2002).

FIGURA 1- IDENTIFICAÇÃO DE *S. PNEUMONIAE*
TESTE DE SUSCETIBILIDADE À OPTOQUINA



3.4.2 Confirmação da Espécie e Identificação Sorológica

Todas as cepas isoladas foram encaminhadas ao Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, SP, em frasco contendo ágar chocolate inclinado, com base de Mueller-Hinton (OXOID[®], Inglaterra) acrescido de 5% de sangue de carneiro (Centro de Produção de Produtos Imunobiológicos – CPPI, Piraquara, PR). No Instituto Adolfo Lutz foi confirmada a identificação de *S. pneumoniae*. Foram novamente submetidas ao teste da optoquina e posteriormente ao teste da bile solubilidade, o qual consiste na incubação, a 35°C, das amostras em tubo com uma solução de desoxicolato de sódio a 10%, e após 30 minutos a uma hora, observar o clareamento da solução, que indica teste positivo, confirmando a identificação de *S. pneumoniae* (NCCLS, 2002).

Para realização da sorotipagem, foi utilizada a técnica de Neufeld-Quellung, que se baseia na utilização de anti-soros específicos que reagirão com os antígenos capsulares específicos, das amostras suspeitas em suspensão. São classificadas segundo o sistema de nomenclatura Dinamarquês, que leva em consideração as características imunológicas e antigênicas dos polissacárides capsulares. O grupo é denominado por números, o tipo por letras maiúsculas e o fator por letras minúsculas, e a combinação destes identificada cada sorotipo diferente (LUND, 1970, HENRICHSEN, 1979).

3.4.3 Testes de Suscetibilidade

Todas as cepas isoladas de *S. pneumoniae* foram semeadas em meio ágar sangue – base ágar Mueller-Hinton (OXOID[®], Inglaterra) com 5% sangue de carneiro (CPPI-Piraquara, PR) e submetidas aos testes de suscetibilidade.

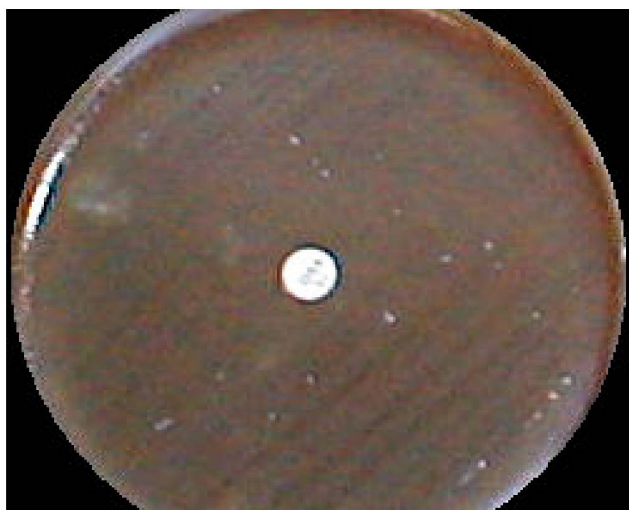
Para avaliar a suscetibilidade à oxacilina, foi realizado o método de Kirby-Bauer utilizando disco de oxacilina com concentração de 1µg (OXOID[®], Inglaterra) e incubação à temperatura de 35,5 a 36°C, por 20 a 24 horas, em condições de 5 a 10% de CO₂, procedendo-se após esse período à leitura do halo de inibição do crescimento (figuras 2 e 3) (SWENSON et al., 1986). As cepas com halos de inibição do crescimento à oxacilina ≥ 20 mm são sensíveis a esse antibiótico e são consideradas sensíveis à penicilina, como também à ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefaclor, cefepima, cefixima, cefotaxima, cefprozil, ceftriaxona, cefuroxima, imipenem e meropenem (BRUEGGMANN, PFALLER, DOERN, 2001; NCCLS, 2002).

As amostras com halos de inibição ≤ 19 mm são consideradas resistentes à oxacilina, podendo apresentar sensibilidade ou resistência à penicilina. Assim, para essas amostras, é necessário que se determinem a CIM para penicilinas e outros β -lactâmicos para avaliar a sua real suscetibilidade. (NCCLS, 2002).

FIGURA 2 - MÉTODO DE DIFUSÃO EM DISCO DE OXACILINA RESISTENTE



FIGURA 3 - MÉTODO DE DIFUSÃO EM DISCO DE OXACILINA RESISTENTE (halo de inibição do crescimento bacteriano de zero)



Concomitantemente foi realizada a CIM para penicilina, cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona) e vancomicina, utilizando-se o E-teste (AB BIODISK, Piscataway, New Jersey, EUA), que emprega uma fita de papel graduada, impregnada com concentrações gradativas da droga a ser testada. Utilizaram-se fitas de baixa concentração de penicilina (0,02 a 32 μ g/ml), ceftriaxona (0,02 a 32 μ g/ml) e vancomicina (0,016 a 256 μ g/ml) (APPELBAUM, 1994; JORGENSEN, FERRARO, 1998). A fita foi aplicada à superfície da placa com ágar, onde a bactéria havia sido previamente inoculada. Um gradiente de antibiótico era produzido, resultando em uma zona elíptica de inibição após incubação de 20 a 24 horas (figuras 4 e 5). A CIM foi aferida no ponto onde o crescimento da bactéria intercepta a borda da fita (MANTESE, 1999), tendo seus valores também padronizados pelas normas internacionais do NCCLS (2002) (tabela 2).

FIGURA 4 - E-TESTE PARA PENICILINA, VANCOMICINA E CEFTRIAXONA

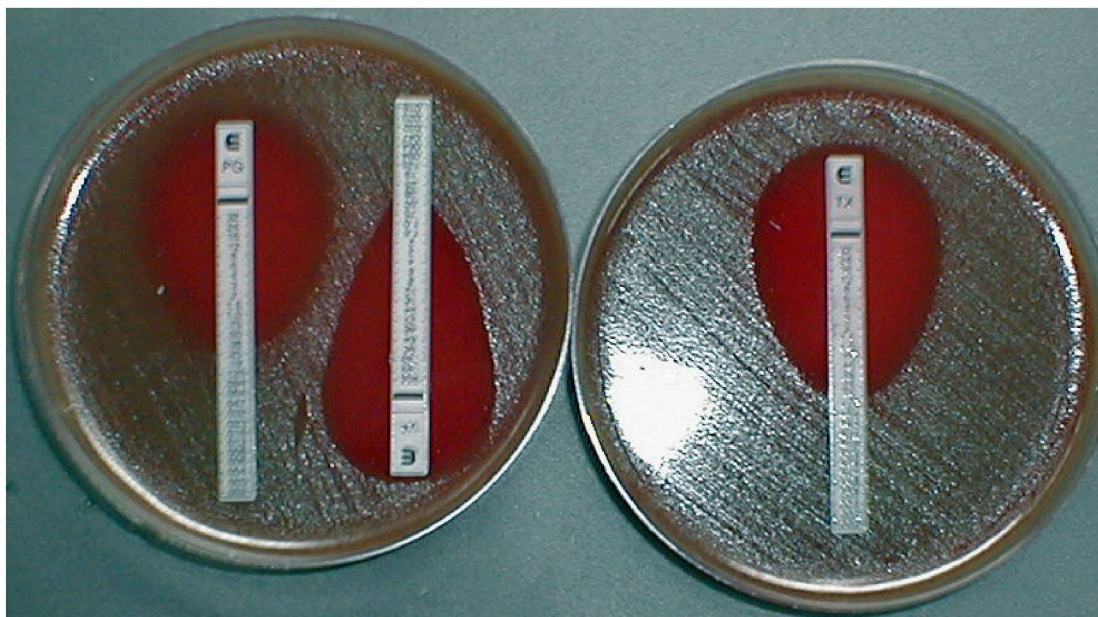


FIGURA 5 - E-TESTE PARA PENICILINA RESISTENTE

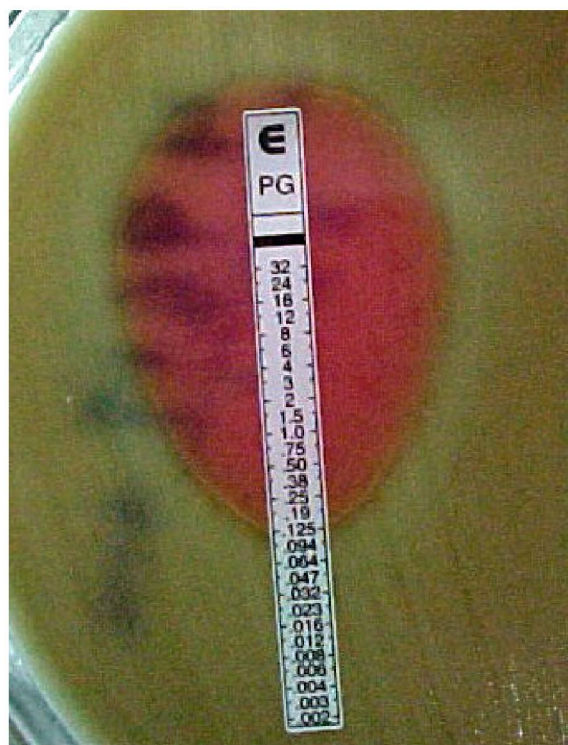


TABELA 2- LIMITES PARA INTERPRETAÇÃO DA CIM SEGUNDO NCCLS PARA CEPAS De *S. pneumoniae* ISOLADAS DE LCR

ANTIBIÓTICO	CIM (µg/ml)		
	Suscetível	Intermediário	Resistente
Penicilina	≤ 0,06	0,12 – 1,0	≥ 2,0
Ceftriaxona	≤ 0,5	1,0	≥ 2,0
Vancomicina	≤ 1,0		

3.4.4 Variáveis Analisadas

Para avaliar os possíveis fatores de risco foi preenchido o questionário de pesquisa (Anexo 1) observando as seguintes variáveis:

- Data do diagnóstico;
- Origem do paciente – capital ou do interior do Estado do Paraná;
- Procedência – pronto socorro ou internado há mais de 72 horas;
- Idade, sexo e etnia (branco, negro, índio e mestiço);
- Doença de base associada;
- Presença de outro foco infeccioso associado, de provável etiologia pneumocócica;
- Paciente institucionalizado;
- Contactante com outro caso de meningite;
- Uso prévio de antibiótico nos últimos seis meses e o diagnóstico que justificou o seu uso;
- Vacinação antipneumocócica prévia;
- Alterações no LCR (celularidade e bioquímica);
- Letalidade;
- Presença de complicações neurológicas ou outras complicações clínicas, nos pacientes que não foram a óbito;
- Presença de seqüelas;
- Antibioticoterapia usada.

Os dados eram coletados de forma retroativa, após resultado bacteriológico da cultura do LCR, pelas fichas epidemiológicas de notificação

compulsória, pelo prontuário dos pacientes ou com informações colhidas dos médicos assistentes do caso, dos responsáveis ou ainda do próprio paciente.

Este estudo foi devidamente avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Anexo 2).

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos dados os pacientes foram divididos em dois grupos, o dos sensíveis e o dos resistentes à penicilina (Anexos 3, 4, 5 e 6).

Recorreu-se à análise descritiva dos dados por meio de tabelas, quadros e gráficos.

Para a comprovação dos objetivos levantados neste trabalho foram utilizados o Coeficiente de Correlação de Pearson e os testes não-paramétricos “Mann-Whitney” (através do *software* “*Primer of Biostatistics*”), “Qui-Quadrado” e “Exato de Fisher” (pelo *software* Epi-Info) (GLANTZ, 1997; CDC, 1997).

O nível de significância (probabilidade de significância) adotado foi menor que 5% ($p < 0,05$) (SIEGEL, 1956). E quando foi significativo foi identificado por um asterisco.

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DE RESISTÊNCIA

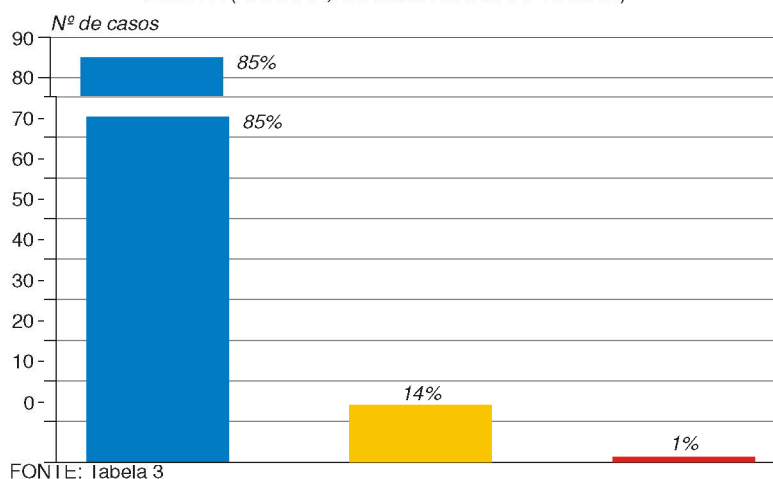
Analisando-se os testes de suscetibilidade, foram observadas 21 cepas resistentes à oxacilina (21%) e 15 cepas (15%) resistentes à penicilina, sendo que destas, 14 (14%) apresentaram resistência intermediária e uma (1%) resistência entre intermediária e plena (CIM de 1,5µg/ml), totalizando 93% de resistência intermediária (tabela 3 e gráfico 1).

TABELA 3 - AVALIAÇÃO DA SUSCETIBILIDADE À PENICILINA⁽¹⁾ De *S. pneumoniae* ISOLADO EM LCR - PARANÁ - ABRIL 2001 A AGOSTO 2002

SUSCETIBILIDADE	ABS.	%
Sensível	85	85,0
Resistência intermediária	14	14,0
Resistência plena	01	1,0
TOTAL	100	100,0

(1) Sensível: $\leq 0,06$; Resistência Intermediária: 0,1 a 1,0; Resistência plena: $> 2,0$.

GRÁFICO 1 - SUSCETIBILIDADE À PENICILINA DO *S. pneumoniae* ISOLADO EM LCR (PARANÁ, ABRIL 2001 A AGOSTO 2002)



Quando comparado os valores de resistência à oxacilina e à penicilina, foi observado que todas as cepas sensíveis a oxacilina eram sensíveis à penicilina e apenas 6 amostras eram resistentes à oxacilina e sensíveis à penicilina ($p < 0,00001$) (tabela 4 e gráfico 2).

TABELA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE OS TESTES DE SUSCETIBILIDADE À PENICILINA E OXACILINA De *S. pneumoniae* ISOLADO EM LCR - PARANÁ - ABRIL 2001 A AGOSTO 2002

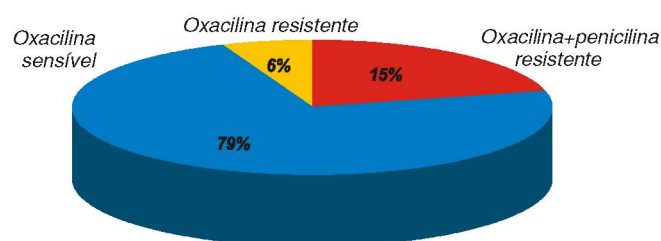
2002		PENICILINA				TOTAL	
OXACILINA	Sensível		Resistente				
	Abs.	%	Abs.	%			
Sensível	79	92,9	-	-	79	79,0	
Resistente ⁽¹⁾	06	7,1	15	100,0	21	21,0	
0	-	-	07	46,7	07	33,3	
11	-	-	01	6,7	01	4,8	
12	01	16,7	02	13,3	03	14,3	
13	01	16,7	-	-	01	4,8	
14	01	16,7	02	13,3	03	14,3	
15	-	-	01	6,7	01	4,8	
17	-	-	01	6,7	01	4,8	
18	01	16,6	-	-	01	4,7	
19	02	33,3	-	-	02	9,5	
NR ⁽²⁾	-	-	01	6,6	01	4,7	
TOTAL	85	100,0	15	100,0	100	100,0	

NOTA: Teste estatístico: Fisher ($p < 0,00001$).

(1) Halo de inibição.

(2) NR- não relatado.

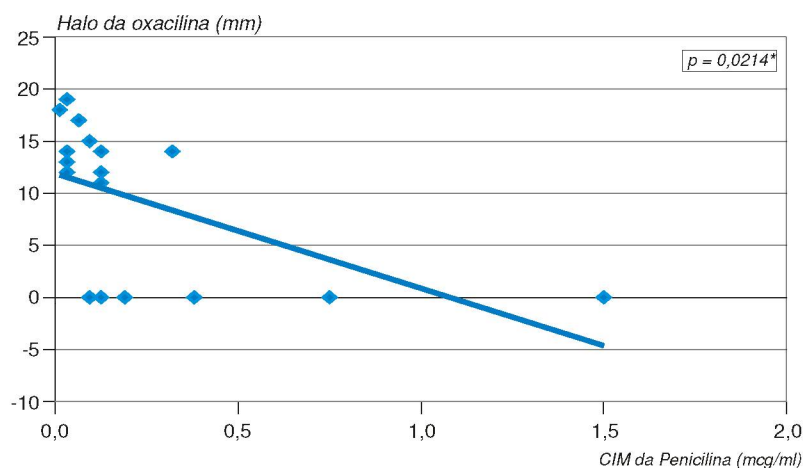
GRÁFICO 2 - CORRELAÇÃO ENTRE RESISTÊNCIA À OXACILINA E PENICILINA DO *S. pneumoniae* ISOLADO EM LCR (PARANÁ, ABRIL 2001 A AGOSTO 2002)



FONTE: Tabela 4

Ao correlacionar a CIM da penicilina com o halo de resistência à oxacilina, observa-se que tanto a penicilina quanto a oxacilina são mais resistentes no ponto inferior a 11,88 ($p=0,0214$) (gráfico 3).

GRÁFICO 3 - CORRELAÇÃO ENTRE CIM DA PENICILINA E HALO DE INIBIÇÃO DA OXACILINA DO *S. pneumoniae* ISOLADO EM LCR - PARANÁ - ABRIL 2001 A AGOSTO 2002



Houve uma amostra (1%) no limite entre resistente e sensível à cefalosporina (CIM de 0,75µg/ml).

Todas as cepas foram sensíveis à vancomicina, sendo que uma (1%) apresentava um valor limítrofe de sensibilidade à vancomicina (CIM de 1,0µg/ml).

4.1.1 Distribuição dos Sorotipos

Foram sorotipadas 32 amostras de *S. pneumoniae* (32%), encontrando-se o sorotipo 14 como o mais freqüente, em dez casos (31,3%), seguido do sorotipo 7F com três casos (9,4%), e depois com dois casos (6,3%) os sorotipos 6B, 10A, 18C, 19F e o 23F. Os demais apresentavam apenas um caso (3,1%), foram os sorotipos: 8, 9V, 15B, 17,18A, 18B, 22F, 23B e 35A. O sorotipo mais freqüentemente encontrado dentre os resistentes foi o 14, em quatro casos (57,1%), seguido do 23F, em dois casos (28,6%) e o 6B em um caso (14,3%).

Dos sorotipos identificados em crianças abaixo de dois anos, o sorotipo 14 continuou sendo o mais freqüente com nove casos (49,7%), seguidos pelo 6B, 7F e 18C, todos com dois casos (10,5%), e os demais, com um caso (5,3%), foram o 8, 9V, 19F e 23B.

Sessenta e oito cepas não foram sorotipadas; desse total, oito cepas ficaram inviáveis para sorotipagem, 23 foram extraviadas durante o transporte, e para 38 o resultado não foi disponível.

4.1.2 Características da População Estudada

4.1.2.1 Características demográficas

Nesta casuística 54 pacientes (54%) eram do interior do Estado, sendo que, no grupo dos pacientes sensíveis à penicilina, 44 pacientes (51,8%) eram do interior e 41 pacientes (48,2%) eram da capital; no grupo dos resistentes à penicilina, dez (66,7%) eram do interior, enquanto cinco (33,3%) eram de Curitiba, não se observando diferença significativa quanto ao local de origem ($p=0,4315$).

Ao se analisar a possibilidade de cepa hospitalar ou comunitária, em 98 dos pacientes estudados (98%), observou-se que no grupo dos sensíveis 79 casos (95,2%) tiveram seu diagnóstico em consulta de pronto socorro, enquanto quatro pacientes (4,8%) já estavam internados no hospital há mais de 72 horas, na ocasião do diagnóstico, dois pacientes por traumatismo crânio encefálico com cirurgia, um paciente com diagnóstico de fecaloma e outro era um recém-nascido no seu 1.º dia de vida. No grupo dos pacientes resistentes, apenas um caso (6,7%) estava internado há mais de 72 horas, por quadro de descompensação de síndrome nefrótica, enquanto os demais 14 casos (93,3%) tiveram seu diagnóstico com menos de 24 horas de internação. Não foi observada diferença significativa quanto à procedência ($p=0,5725$).

Avaliando-se o sexo dos pacientes, no grupo dos pacientes sensíveis, 26 (30,6%) eram do sexo feminino e 59 (69,4%) do sexo masculino, e no grupo dos resistentes, sete (46,7%) eram do sexo feminino e oito (53,3%) do sexo masculino, sem diferença significativa ($p=0,1770$).

Observando-se a etnia dos pacientes, no grupo dos sensíveis, 42 pacientes eram brancos (76,4%), com 13 não brancos (23,6%), dois negros, um

índio e dez mestiços, enquanto no grupo dos resistentes, oito eram brancos (72,7%) e três (27,3%) não brancos, todos mestiços. Este dado só foi possível de ser avaliado em 66 pacientes (66%), também sem diferença estatística ($p=0,5323$).

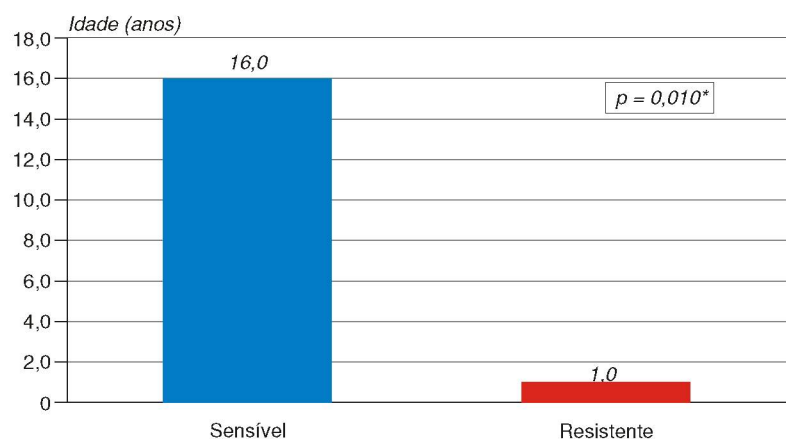
Foi observado que os pacientes resistentes têm uma idade menor. O grupo dos pacientes sensíveis apresentou uma idade média de 23,28 anos ($\pm 21,82$), com mediana de 16,0 anos e o grupo dos resistentes apresentou uma idade média de 9,27 anos ($\pm 14,87$), com mediana de 1,0 ano, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,010$) (tabela 5 e gráfico 4).

TABELA 5 - FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES NOS GRUPOS ESTUDADOS

FAIXA ETÁRIA (anos)	SENSÍVEL (N = 85)		RESISTENTE (N = 15)		TOTAL (N = 100)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Abaixo de 2	21	24,7	09	60,0	30	30,0
Abaixo de 3 meses	03	14,2	-	-	03	10,0
3 a 11 meses	09	42,9	05	55,6	14	46,7
12 a 23 meses	09	42,9	04	44,4	13	43,3
2,0 a 4,9	04	4,7	-	-	04	4,0
5,0 a 13,9	13	15,3	03	20,0	16	16,0
14,0 a 20,9	10	11,8	-	-	10	10,0
21,0 a 49,9	23	27,0	02	13,3	25	25,0
50,0 ou mais	14	16,5	01	6,7	15	15,0
Média \pm desvio padrão	23,18 \pm 21,82		9,27 \pm 14,87		21,09 \pm 21,45	
Mínima e máxima	1,0 d e 73,0 a		3,0 m e 50,0 a		1,0 d e 73,0 a	
Mediana	16,00		1,00		13,50	

NOTA: Teste estatístico – Mann-whitney, $p=0,010$ *.

GRÁFICO 4 - MEDIANA DA IDADE DOS PACIENTES NOS GRUPOS ESTUDADOS



FONTE: Quadro 1

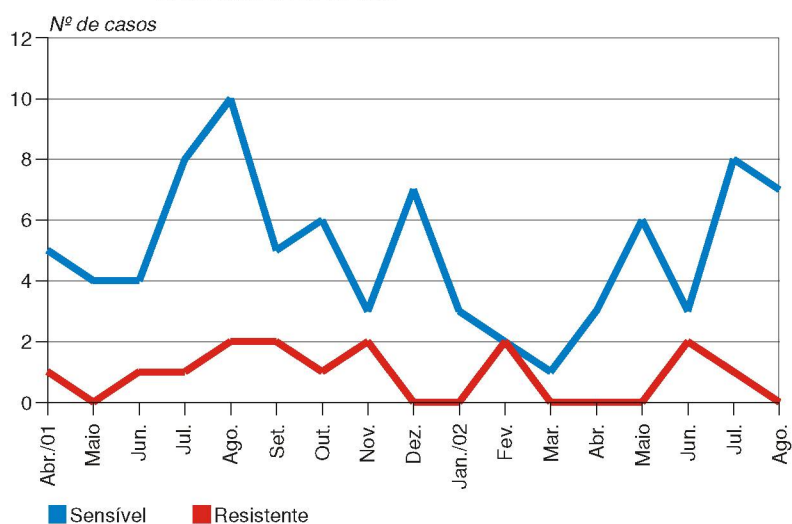
4.1.2.2 Distribuição sazonal

Em relação à data do diagnóstico, observa-se que nos pacientes sensíveis há um maior número de casos isolados entre julho e agosto, tanto em 2000 como em 2001. Nos pacientes resistentes é observada uma estabilidade, o número de casos é proporcional durante todo o período de estudo (tabela 6 e gráfico 5).

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO SAZONAL DOS CASOS DE MENINGITE NOS GRUPOS ESTUDADOS

DATA DO DIAGNÓSTICO	SENSÍVEL (N = 85)		RESISTENTE (N = 15)	
	Abs.	%	Abs.	%
Ano 2001	52	61,2	10	66,7
Abril	05	9,6	01	10,0
Maio	04	7,7	-	-
Junho	04	7,7	01	10,0
Julho	08	15,4	01	10,0
Agosto	10	19,2	02	20,0
Setembro	05	9,6	02	20,0
Outubro	06	11,5	01	10,0
Novembro	03	5,8	02	20,0
Dezembro	07	13,5	-	-
Ano 2002	33	38,8	05	33,3
Janeiro	03	9,1	-	-
Fevereiro	02	6,1	02	40,0
Março	01	3,0	-	-
Abril	03	9,1	-	-
Maio	06	18,2	-	-
Junho	03	9,1	02	40,0
Julho	08	24,2	01	20,0
Agosto	07	21,2	-	-

GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO SAZONAL DOS CASOS DE MENINGITE NOS GRUPOS ESTUDADOS



FONTE: Tabela 6

4.1.2.3 História pregressa

Analisando-se a história pregressa dos pacientes, em relação à presença de doença de base associada, essa informação foi disponível em 67 casos (67%), sendo que 17 pacientes (30,4%) no grupo dos sensíveis apresentavam alguma patologia, a mais freqüente foi história pregressa ou atual de traumatismo crânio encefálico (TCE), sem relato de fístula liquórica; em sete pacientes (41,2%), apenas dois pacientes (11,8%) tinham diagnóstico confirmado de fístula liquórica. No grupo dos pacientes resistentes, a presença de doença de base foi relatada em cinco casos (45,5%), mantendo-se como causa mais freqüente a história de TCE, em quatro pacientes (80%), um destes pacientes também apresentava otites de repetição (tabela 7). Não foi observada diferença significativa entre doença de base ($p=0,2616$).

Em relação à presença de outro foco infeccioso associado, de provável etiologia pneumocócica, conseguiu-se esta informação em 66 casos (66%), sendo positiva em 14 pacientes (25,5%). A principal associação foi com quadro de infecção respiratória alta em dez casos (71,4%), sete casos de otite (70%) e três de sinusite (30%). Os demais casos foram com infecções respiratórias baixas em cinco casos (35,7%). No grupo dos pacientes resistentes não houve relato de outro foco infeccioso associado, sem ser observada diferença significativa entre os grupos ($p=0,2228$).

Verificou-se em 93 casos (93%) a característica de institucionalização do paciente. No grupo dos pacientes sensíveis, três (3,8%) eram institucionalizados, sendo dois (66,7%) de creche e um (33,3%) de albergue. No grupo dos resistentes só um paciente (7,7%) freqüentava creche, sem diferença significativa ($p=0,4583$).

Sobre contato prévio com outro caso de meningite, foi observada essa informação em 85 casos (85%), sendo contactante dois pacientes (2,9%), no grupo dos sensíveis e um (6,7%), no grupo dos resistentes, porém em nenhum dos três casos o agente etiológico da meningite do contato foi identificado. Na análise

comparativa do contato com outro caso de meningite, não foi observada diferença significativa ($p=0,4458$).

Avaliando-se o uso prévio de vacina antipneumocócica em 71 pacientes (71%), apenas uma paciente (2,4%), portadora de síndrome nefrótica cortico-dependente, no grupo dos resistentes, havia recebido a vacina antipneumocócica 23-valente há um ano, também sem ser diferença significativa ($p=0,1831$).

TABELA 7 - DOENÇA DE BASE DOS PACIENTES NOS GRUPOS ESTUDADOS

DOENÇA DE BASE	SENSÍVEL (N = 85)		RESISTENTE (N = 15)	
	Abs.	%	Abs.	%
Total de pacientes com esta informação	56	65,9	11	73,3
Não	39	69,6	06	54,5
Sim	17	30,4	05	45,5
Desnutrição	02	11,8	-	-
Diabetes	01	5,9	-	-
DVP ⁽¹⁾	01	5,9	-	-
Fístula líquórica	02	11,8	-	-
Hipertensão arterial	01	5,9	-	-
Hidrocefalia	01	5,9	-	-
HIV	01	5,9	-	-
Infecção de repetição	01	5,9	01	20,0
Síndrome Nefrótica ⁽²⁾	-	-	01	20,0
TCE	07	41,2	04	80,0
Tumor Cerebral	01	5,9	-	-
Total de Doença Base/paciente	18	1,1	06	1,2

NOTA: Teste estatístico: Fisher ($p=0,2616$).

(1) Derivação ventrículo peritoneal (2)cortico-dependente.

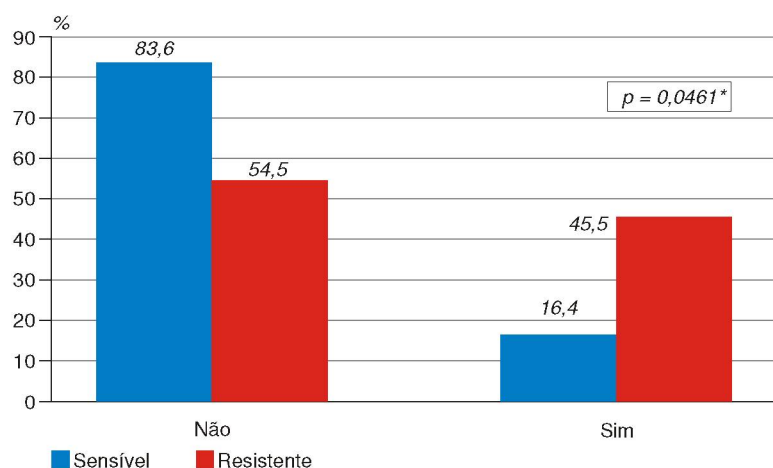
Foi observado que os pacientes com *S. pneumoniae* resistentes à penicilina utilizaram mais antibióticos prévios do que os pacientes sensíveis (45,5% x 16,4%) ($p=0,0461$) principalmente por infecção das vias aéreas respiratórias altas (OMA e amigdalite) e com tempo inferior a dois meses (tabela 8 e gráfico 6).

TABELA 8 - USO DE ANTIBIÓTICO PRÉVIO NOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS

ANTIBIÓTICO PRÉVIO	SENSÍVEL (N = 85)		RESISTENTE (N = 15)	
	Abs.	%	Abs.	%
Uso ⁽¹⁾				
Não	46	83,6	06	54,5
Sim	09	16,4	05	45,5
Total de pacientes com esta informação	55	64,7	11	73,3
Motivo do uso				
Amigdalite	02	22,2	02	40,0
Febre sem foco	01	11,1	-	-
OMA	03	33,3	02	40,0
Pneumonia	02	22,2	-	-
Traqueobronquite	01	11,1	-	-
Não Relatado	01	11,1	02	40,0
Total de pacientes com esta informação				
Tempo de uso	09	16,4	05	45,5
Atual (há 7 dias)	04	44,5	02	40,0
Há 10 dias	01	11,1	-	-
Há 15 dias	01	11,1	-	-
Há 2 meses	-	-	01	20,0
Há 3 meses	01	11,1	-	-
Há 4 meses	02	22,2	01	20,0
Várias terapêuticas	-	-	01	20,0
Total de pacientes com esta informação	10 / 09	1,1 / pac	06 / 05	1,2 / pac

(1) Teste estatístico – Fisher, $p=0,0461^*$.

GRÁFICO 6 - USO DE ANTIBIÓTICO PRÉVIO NOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS



FONTE: Tabela 8

4.1.2.3 Terapêutica utilizada

Cinquenta e cinco pacientes (66,3%) fizeram uso de cefalosporina de 3.^a geração (ceftriaxona ou cefotaxima), como droga única ou associada a outro antibiótico. Vinte e seis e meio por cento dos pacientes fizeram uso de penicilina ou

ampicilina e 12% de vancomicina, sendo que em sete pacientes (70%) foi introduzida durante a evolução. Treze pacientes (15,7%) necessitaram fazer troca de antibiótico, mas apenas três destes (23%) apresentavam *S. pneumoniae* resistente à penicilina (tabela 9).

TABELA 9 - ANTIBIOTICOTERAPIA UTILIZADA COMO TRATAMENTO DAS MENINGITES NOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS

ANTIBIÓTICO	ABS.	%
Cefalosporina de terceira geração	55	66,3
Como droga única	36	65,5
Associada a outro antibiótico	19	35,5
Retornaram para Penicilina	2	3,7
Ampicilina ou Penicilina	22	26,5
Como droga única	7	8,4
Associada ao cloranfenicol	10	12,0
Associada ao aminoglicosídeo	5	6,0
Vancomicina	10	12,0
Desde o início da terapêutica	3	3,6
Associada durante evolução	7	8,4
Outras terapêuticas	8	9,6
Realizou troca terapêutica ⁽¹⁾	13	15,7
Não fez uso	1	1,2
TOTAL	83	83,0

(1) Três casos eram de cepas resistentes.

4.1.2.4 Evolução

Neste estudo houve uma letalidade total de 29,2%, com 28 óbitos, sendo de 21,4% no grupo dos resistentes, com três óbitos, e 30,5% no grupo dos sensíveis à penicilina, com 25 óbitos, em 96 dos pacientes estudados (96%), sem diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,36666$) (quadro 1).

Nos 68 pacientes (70,8%) que sobreviveram, foram observadas complicações neurológicas em 27 pacientes (47,4%) no grupo dos sensíveis, e sete (63,3%) no grupo dos resistentes. Um paciente do grupo dos sensíveis apresentou outras complicações clínicas, não neurológicas, enquanto dois (18,2%), no grupo dos resistentes, apresentaram complicações clínicas, não neurológicas, sem significância estatística ($p=0,5101$) (quadro 1).

Nesses pacientes que não foram a óbito, nove (15,8%) no grupo dos sensíveis apresentaram seqüelas, sendo a alteração mais freqüente a alteração do III par craniano, evidenciada com alteração visual, e no grupo dos resistentes a freqüência de seqüelas foi de 9%, em apenas um paciente, que cursou com dislalia, também sem significância estatística ($p=0,0658$) (quadro 1).

Ressalta-se que o óbito nos pacientes resistentes ocorreu mais tardiamente do que nos pacientes sensíveis (mediana de 3,0 e 6,0 dias), porém sem significância estatística ($p=0,339$) e as complicações clínicas, não neurológicas, também foram mais predominantes nos pacientes resistentes do que nos sensíveis (18,2% x 1,8%) ($p=0,0658$) (quadro 1 e gráfico 8).

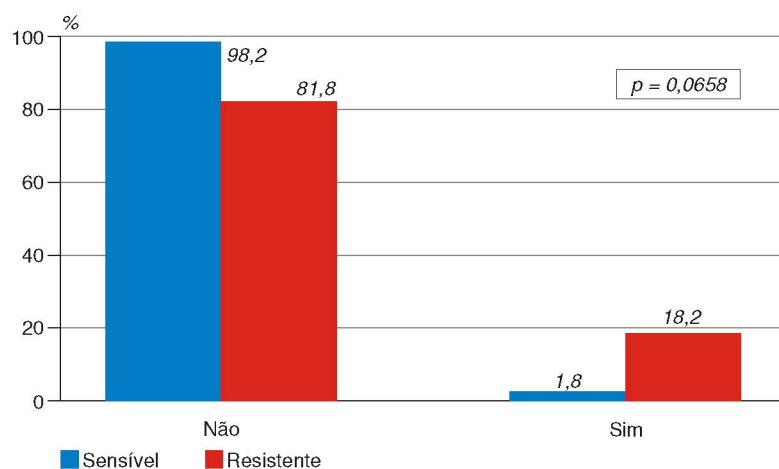
QUADRO 1 - EVOLUÇÃO DOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS

EVOLUÇÃO	Continua					
	SENSÍVEL (N = 85)		RESISTENTE (N = 15)		TOTAL (N = 100)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Óbito						
Não	57	69,5	11	78,6	68	70,8
Sim	25	30,5	03	21,4	28	29,2
Total de pacientes com esta informação	82	96,5	14	93,3	96	96,0
Teste estatístico: Fisher ($p=0,3666$)						
Tempo (dias)	24	96,0	03	100,0	27	96,5
Média \pm desvio padrão	5,5	$\pm 7,6$	6,0	$\pm 4,0$	5,6	$\pm 7,3$
Mínima e máxima	1,0	e 35,0	2,0	e 10,0	1,0	e 35,0
Mediana		3,0		6,0		3,0
Total de pacientes com esta informação	24	96,0	03	100,0	27	96,5
Teste estatístico: Mann-Whitney ($p=0,339$)						
Complicações Clínicas						
Não	30	52,6	04	36,4	34	50,0
Sim	27	47,4	07	63,6	34	50,0
Convulsões	17	63,0	04	57,1	21	61,8
Empiema	03	11,1	01	14,3	04	11,8
Abscesso Cerebral	-	-	01	14,3	01	2,9
Distúrbio Motor	02	7,4	02	28,6	04	11,8
Coma	09	33,3	01	14,3	10	29,4
Dislalia	01	3,7	-	-	01	2,9
Hidrocefalia	01	3,7	-	-	01	2,9
Não Relatado	02	7,4	-	-	02	5,9
Total de pacientes com esta informação	57	100,0	11	100,0	68	100,0
Total de Complicações/paciente	35	1,3	09	1,3	44	1,3
Teste estatístico: Qui-quadrado ($p=0,5101$)						

QUADRO 1 - EVOLUÇÃO DOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS

EVOLUÇÃO	Conclusão					
	SENSÍVEL (N = 85)		RESISTENTE (N = 15)		TOTAL (N = 100)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Outras Complicações						
Não	56	98,2	09	81,8	65	95,6
Sim	01	1,8	02	18,2	03	4,4
Choque	-	-	01	50,0	01	33,3
Insuficiência Renal	-	-	01	50,0	01	33,3
Pneumotórax	01	100,0	-	-	01	33,3
Sepses	01	100,0	-	-	01	33,3
Total de Complicações/paciente	02	2,0	02	1,0	04	1,3
Total de pacientes com esta complicação	57	100,0	11	100,0	68	100,0
Teste estatístico: Fisher (p=0,0658)						
Seqüela Aguda						
Não	48	84,2	10	90,9	58	85,3
Sim	09	15,8	01	9,1	10	14,7
Alteração Visual Lesão (III par)	04	44,4	-	-	04	40,0
Dislalia	01	11,1	01	100,0	02	20,0
Encefalopatia	01	11,1	-	-	01	10,0
Alteração motora	02	22,3	-	-	02	20,0
Incontinência	01	11,1	-	-	01	10,0
Perda de Memória	01	11,1	-	-	01	10,0
Não Relatado	01	11,1	-	-	01	10,0
Total de pacientes com esta complicação	57	100,0	11	100,0	68	100,0
Teste estatístico: Fisher (p=0,4889)						

GRÁFICO 7 - COMPLICAÇÕES CLÍNICAS NÃO NEUROLÓGICAS OCORRIDAS NOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS



FONTE: Quadro 1

4.1.2.5 Avaliação das características citológicas e bioquímicas do LCR

Na análise comparativa entre os grupos estudados, em relação à avaliação das características citológicas e bioquímicas do LCR, houve uma variação muito grande em relação aos resultados encontrados, inclusive com presença de valores normais. Um paciente (amostra 5), de um ano de idade, portador de hidrocefalia com derivação ventrículo peritoneal, imunologicamente normal, apresentou LCR com características de celularidade e bioquímica normais, 2 cel/mm³, 25,8 mg/dl de proteínas e 46 mg/dl de glicose, tendo sido observada presença de diplococcos gram positivo à coloração do gram e isolado *S. pneumoniae* em cultura. Cinco pacientes apresentavam predomínio de células tipo linfomononucleares, 19 dosagem de glicose normal e quatro com concentração de proteínas normais.

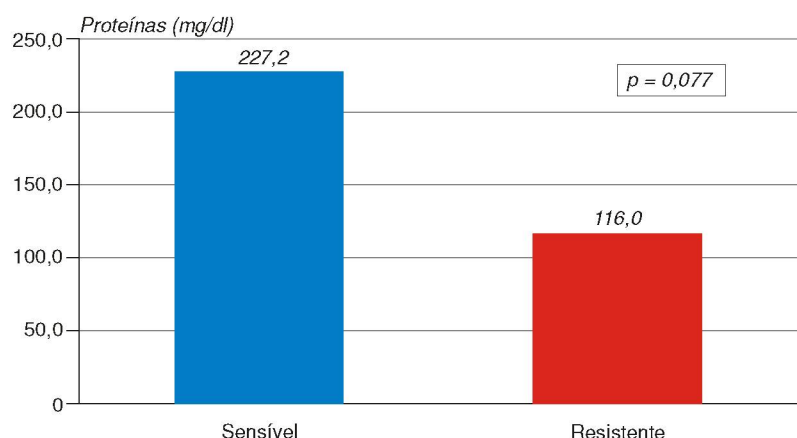
Não foi observada diferença significativa em nenhuma das variáveis analisadas, mas ressalta-se que a concentração das proteínas nos LCR dos pacientes com *S. pneumoniae* resistente foi menos elevada do que nos pacientes com *S. pneumoniae* sensível (mediana de 227,2mg/dl e 116,0mg/dl) (p=0,077) (tabela 10 e gráfico 8).

TABELA 10 - AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DO LCR DOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS

CARACTERÍSTICAS	N.º	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIANA	VALOR DE p ⁽¹⁾
Sensível							
Número de Células (mm ³)	78	3 431,5	9 531,4	2,0	74 000,0	400,5	0,975
PM (%)	72	83,1	19,8	2,0	100,0	-	0,848
LM (%)	72	14,6	18,0	0,0	98,0	10,0	0,608
Proteínas (mg/dl)	67	630,8	1 325,0	15,0	8 430,0	227,2	0,077
Glicose (mg/dl)	76	19,5	26,8	0,0	145,0	6,8	0,518
Resistente							
Número de Células (mm ³)	15	1 531,7	2 010,3	35,0	5 290,0	251,0	
PM (%)	15	80,9	19,9	35,0	100,0	-	
LM (%)	15	19,8	20,9	0,0	65,0	18,0	
Proteínas (mg/dl)	15	207,5	171,0	55,0	579,6	116,0	
Glicose (mg/dl)	14	20,3	27,9	0,0	91,0	4,4	

(1) Teste estatístico: Mann-Whitney

GRÁFICO 8 - CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNA NO LCR DOS PACIENTES DOS GRUPOS ESTUDADOS



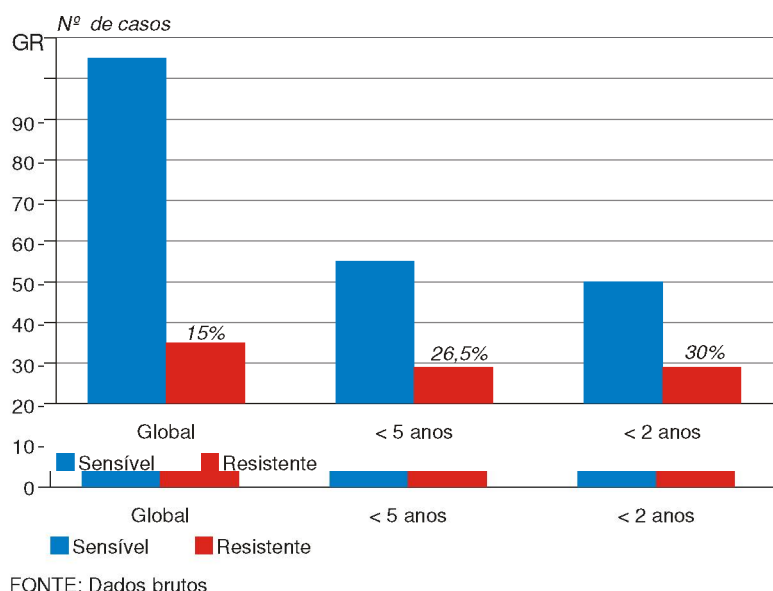
FONTE: Tabela 10

4.2 ANÁLISE DA RESISTÊNCIA DE S. PNEUMONIAE ISOLADO EM CRIANÇAS MENORES DE CINCO ANOS

Nesta casuística foram estudadas amostras de 34 crianças abaixo de cinco anos e 30 abaixo dos dois anos. Avaliando-se a taxa de resistência à penicilina em menores de cinco anos há um aumento dos valores para 26,5% e em menores de dois anos para 30% (gráfico 9). O grupo dos pacientes sensíveis à penicilina totalizou 25 casos e o dos resistentes à penicilina, nove casos.

Para a população abaixo de cinco anos, em relação às características demográficas, observou-se uma maior frequência no grupo dos sensíveis de pacientes da capital, com 15 pacientes (60%) e no grupo dos resistentes, a maior frequência foi no interior, com seis pacientes (66,7%).

Em relação à procedência, todas as crianças tiveram diagnóstico no pronto socorro, com menos de 24 horas de internação, com exceção de uma criança (2,9%), do grupo dos sensíveis, que já estava internada por ser recém-nascida no seu 1.º dia de vida.



Avaliando-se o sexo dos pacientes, no grupo dos pacientes sensíveis, sete (28%) eram do sexo feminino e 18 (72%) do sexo masculino, e no grupo dos resistentes, cinco (55,6%) eram do sexo feminino e quatro (44,4) do sexo masculino.

Observando-se a etnia dos pacientes, em 27 pacientes estudados (79,4%), no grupo dos sensíveis, 14 pacientes eram brancos (70%), com seis não brancos (30%), um negro, um índio e quatro mestiços, enquanto no grupo dos resistentes, seis eram brancos (85,7%) e um (14,3%) mestiço.

Em relação à idade, os pacientes sensíveis à penicilina, apresentavam idade média de 1,12 anos ($\pm 1,06$), mediana de 1,0 ano, variando de um dia de vida a quatro anos, e os pacientes resistentes à penicilina, apresentando idade média de 0,78 anos ($\pm 0,27$), mediana de 0,83 anos, variando de três meses de vida a um ano (tabela 11).

TABELA 11 - FAIXA ETÁRIA DOS PACIENTES COM MENOS DE CINCO ANOS DOS GRUPOS ESTUDADOS

FAIXA ETÁRIA (anos)	SENSÍVEL (N = 25)		RESISTENTE (N = 09)		TOTAL (N = 34)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Abaixo de 2	21	84,0	09	100,0	30	88,2
Abaixo de 3 meses	03	14,2	-	-	03	10,0
3 a 11 meses	09	42,9	05	55,6	14	46,7
12 a 23 meses	09	42,9	04	44,4	13	43,3
2,0 a 4,9	04	16,0	-	-	04	11,8
Média \pm desvio padrão	1,12 \pm 1,06		0,78 \pm 0,27		1,03 \pm 0,93	
Mínima e máxima	1,0 d e 4,0 a		3,0 m e 1,0 a		1,0 d e 4,0 a	
Mediana	1,00		0,83		0,96	

Analisando-se a história pregressa dos pacientes menores de cinco anos, em relação à presença de doença de base associada, essa informação foi disponível em 28 casos (82,4%), sendo que quatro pacientes (19%), no grupo dos sensíveis, apresentavam alguma patologia, dois (50%) apresentavam desnutrição, um (25%) hidrocefalia com derivação ventrículo peritoneal e um (25%) otite de repetição. No grupo dos pacientes resistentes à presença de doença de base foi relatada em apenas um caso (14,3%), com TCE.

A presença de outro foco infeccioso associado, de provável etiologia pneumocócica, foi observada em apenas seis pacientes, todos no grupo dos sensíveis, dentre os 27 casos dos quais se obteve esta informação (79,4%); três (50%) por quadro de infecção respiratória alta e três (50%) por quadro de infecção respiratória baixa.

Verificou-se em 30 casos (88,2%) a característica de o paciente ser institucionalizado. Três (10%) freqüentavam creche, sendo dois (8,7%) no grupo dos pacientes sensíveis e um (14,3%) no grupo dos resistentes.

Sobre contato prévio com outro caso de meningite, foi observada essa informação em 33 casos (97,1%), sendo contactante dois pacientes (6,1%), um em cada grupo.

Avaliando-se o uso prévio de vacina antipneumocócica em 32 pacientes (94,1%), nenhum paciente, em ambos os grupos, havia recebido a vacina antipneumocócica.

Em relação à utilização de antibioticoterapia prévia, observou-se, dentre os 28 pacientes (82,4%) com esta informação, que quatro crianças (19%) no grupo dos sensíveis e três (25%) no grupo dos resistentes receberam essa terapêutica (tabela 12).

TABELA 12 - USO DE ANTIBIÓTICO PRÉVIO NOS PACIENTES COM MENOS DE CINCO ANOS DOS GRUPOS ESTUDADOS

ANTIBIÓTICO PRÉVIO	SENSÍVEL (n = 25)		RESISTENTE (n = 09)	
	Abs.	%	Abs.	%
Uso				
Não	17	81,0	04	57,1
Sim	04	19,0	03	42,9
Total de pacientes com esta informação	21	84,0	07	77,8
Motivo do uso	05 / 04	1,2 / pac	03 / 03	1,0 / pac
Amigdalite	01	25,0	01	33,3
OMA	-	-	01	33,3
Pneumonia	02	50,0	-	-
Traqueobronquite	01	25,0	-	-
Não Relatado	01	25,0	01	33,3
Tempo de uso	04	19,0	03	45,5
Atual (há 7 dias)	02	50,0	01	33,4
Há 10 dias	01	25,0	-	-
Há 3 meses	01	25,0	-	-
Há 4 meses	-	-	01	33,3
Várias terapêuticas	-	-	01	33,3

Avaliando-se a letalidade, em 33 dos pacientes estudados (97,1%), ocorreram 12 óbitos (36,4%), sendo três (37,5%) no grupo dos resistentes e nove (36%) no grupo dos sensíveis à penicilina. A média de tempo, em dias, do diagnóstico até o óbito foi de seis ($\pm 11,1$), variando de um a 35,0 dias, com mediana de um, no grupo dos pacientes sensíveis. No grupo dos pacientes resistentes, a média manteve-se em seis ($\pm 4,0$), variando de dois a dez dias, com mediana de seis dias.

Nos 21 pacientes (63,3%) que sobreviveram, foram observadas complicações neurológicas em nove pacientes (56,2%) no grupo dos sensíveis e quatro (80%) no grupo dos resistentes. Um paciente de cada grupo apresentou outras complicações clínicas, não neurológicas (quadro 2).

Dos 21 (63,6%) pacientes que não foram a óbito, apenas três crianças (18,8%) no grupo dos sensíveis apresentaram seqüelas (quadro 2).

QUADRO 2 - EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM MENOS DE CINCO ANOS DOS GRUPOS ESTUDADOS

EVOLUÇÃO	SENSÍVEL (N = 25)		RESISTENTE (N = 09)	
	Abs.	%	Abs.	%
Complicações Clínicas				
Não	07	43,8	01	20,0
Sim	09	56,2	04	80,0
Convulsões	06	56,2	03	75,0
Empiema	03	66,7	01	25,0
Distúrbio Motor	02	33,3	02	50,0
Coma	01	22,2	-	-
Dislalia	01	11,1	-	-
Hidrocefalia	01	11,1	-	-
Não Relatado	02	22,2	-	-
Total de Complicações/ paciente	16	1,8	06	1,5
Total de pacientes com esta informação	16	100,0	05	100,0
Outras Complicações				
Não	15	93,8	04	80,0
Sim	01	6,2	01	20,0
Choque	-	-	01	100,0
Pneumotórax	01	100,0	-	-
Sepses	01	100,0	-	-
Total de Complicações/ paciente	02	2,0	01	1,0
Total de pacientes com esta informação	16	100,0	05	100,0
Seqüela Aguda				
Não	13	81,2	05	100,0
Sim	03	18,8	-	-
Alteração Visual (Lesão III par)	02	66,6	-	-
Encefalopatia	01	33,3	-	-
Dislalia	01	33,3	-	-
Alteração Motora	01	33,3	-	-
Total de pacientes com esta informação	16	100,0	05	100,0

A análise estatística, para esta faixa etária, se tornou inviável em razão de a amostra ser muito pequena, e qualquer resultado apresentado poder induzir a erros de avaliação.

5 DISCUSSÃO

Nos últimos 20 anos, com a emergência e disseminação global de cepas do pneumococo resistentes e multirresistentes aos antimicrobianos (BAQUERO, 1995), juntamente com o surgimento de uma vacina altamente eficaz, podendo ser usada em menores de dois anos (BLACK et al., 2000), houve uma promoção cada vez maior nos estudos sobre resistência e sorotipos circulantes do pneumococo.

No passado, as cepas isoladas deste agente eram sempre sensíveis à penicilina, permitindo um tratamento adequado. Mas em 1939, teve início um dos grandes problemas atuais, com o primeiro relato de *S. pneumoniae* resistente à sulfadiazina em isolado de um paciente durante terapêutica. Com o passar dos tempos, foi descrita a resistência deste agente a outros antibióticos (AUSTRIAN, 1994; FEDSON, MUSER, 1994; APPELBAUM, 1996). Até que em 1967, surgiu o primeiro relato de resistência intermediária do pneumococo à penicilina (HANSMAN, BULLEN, 1967), piorando o prognóstico das infecções por este agente, que, por si só, já são muitas vezes letais e incapacitantes.

Analisando-se o perfil de resistência das cepas estudadas, confirmou-se como adequada à conduta rotineira de se usar o teste de suscetibilidade à oxacilina como triagem para penicilina, já que todas cepas sensíveis à oxacilina eram à penicilina. Sendo esta rotina já padronizada pela literatura (TANRAY, 1978; JACOBS et al., 1980; SWENSON, THORNSBERRY, 1986).

Appelbaum, em 1994, descreveu que halos de inibição de crescimento bacteriano, com diâmetro < 10 mm, em relação à oxacilina, indicam claramente cepas de pneumococo resistentes à penicilina e que, quando os valores estão entre 10 e 20 mm, são cepas de resistência intermediária ou com sensibilidade limítrofe. Neste estudo achamos como ponto de corte o valor 12 mm, com significância estatística ($p=0,0214$).

Os primeiros relatos brasileiros de resistência foram descritos por Pires et al., em 1982 e Teixeira et al., 1988, com amostras de São Paulo e Rio de Janeiro,

respectivamente. E desde então a resistência do pneumococo, pela grande morbimortalidade das suas infecções, vem sendo cada vez mais estudada.

A taxa global de resistência à penicilina, em isolado de pacientes com meningite bacteriana aguda, nesta casuística foi de 15%, semelhante a de estudos brasileiros (DIAS et al., 1997; BRANDILEONE, 1999, NICODEMO et al. 2001; REIS et al., 2002). Igualmente ao relatado na literatura brasileira, a resistência do pneumococo, nesta casuística, é quase na totalidade de resistência intermediária (93% dos resistentes), apenas um caso (1%) ficou entre os limites de resistência intermediária e plena, e, pela gravidade da infecção do sítio isolado, foi considerado como resistência plena.

A resistência do pneumococo ao grupo das cefalosporinas vem aumentando de importância gradativamente (DOERN et al., 1996; JONES, MUTNICK, VARNAM, 2002). Stein, Weber e Kelley (2003) publicaram um estudo em que foi evidenciada uma diminuição na suscetibilidade à cefotaxima de 85 %, em 1996, para 77%, em 2000. Falhas terapêuticas em casos de meningites, tratados com cefalosporina, têm sido publicadas (BRADLEY, CONNOR, 1991; KAPLAN, MASON JR., 1998). Nesse estudo apenas uma criança apresentou níveis de CIM elevados, 0,75µg/ml para cefalosporina e 1,5µg/ml para penicilina. Era uma cepa do sorotipo 14, isolada em uma criança de oito meses, sem co-morbidades, que havia tomado antibioticoterapia adequada para otite média aguda há quatro meses, não freqüentava creche e teve boa evolução sem seqüelas, sendo tratada apenas com ceftriaxona.

A resistência do pneumococo às cefalosporinas manifesta-se também de modo gradativo, em decorrência de alterações cromossômicas sucessivas. Como os genes que codificam a resistência às cefalosporinas estão situados em *locus* cromossômicos próximos, há uma chance maior de serem transportados conjuntamente, o que pode resultar em uma disseminação epidemiologicamente mais rápida das cepas cefalosporino-resistentes em relação às penicilino-resistentes (MAIDEN, 1998). A maioria dos pneumococos resistentes às cefalosporinas é simultaneamente resistente à penicilina, pois as alterações características da

resistência às cefalosporinas determinam diminuição da sensibilidade à penicilina. Entretanto, já foram descritas cepas mais intensamente resistentes à ceftriaxona do que à penicilina (BRADLEY, SCHELD, 1997).

Neste estudo nenhuma cepa foi resistente à vancomicina, medicamento indicado como opção terapêutica no caso das cepas multirresistentes, juntamente com as cefalosporinas, nunca sozinha, pela pouca penetração em sistema nervoso central. Mesmo quando há resistência do pneumococo à cefalosporina, pode ser indicada esta associação, ou associar à rifampicina ou trocar pelos carbapenêmicos (KLUGMAN, KOORNHOF, 1988; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997; KAPLAN, MASON JR., 1998).

Das 32 cepas sorotipadas neste estudo, 19 (59,43%) estão relatados como os mais freqüentes no Brasil, os sorotipos 14, 18C, 19F, 23F, 6B, 9V (BRANDILEONE, 1999). Sendo que o mais freqüente foi o sorotipo 14, com 31,3%. A não observação de nenhum dos sorotipos 1, nem 5, é discordante com o relatado na literatura. Esses sorotipos são relatados como uns dos mais comuns nas outras regiões do Brasil e em países em desenvolvimento (BRANDILEONE, 1999; TEIXEIRA et al., 1988; PORAT, TREFLER, DAGAN, 2001; GAMBOA et al., 2002). Essa distribuição diferente de sorotipos, em relação às demais regiões do Brasil, talvez se deva ao fato de o Paraná apresentar uma melhor condição de saúde da população, como um todo, mais próxima dos países desenvolvidos, do que no resto do país. Porém, estima-se que para se conhecer a distribuição dos sorotipos de pneumococos, que causam infecção numa determinada área, necessita-se de uma amostragem de pelo menos 500 cepas (AUSTRIAN, 1989). Dessa forma, a casuística deste estudo é muito pequena para conclusão mais abrangente. Além disso, como os sorotipos variam com o tempo, há necessidade de monitoração freqüente dos sorotipos circulantes.

Também, pela pequena amostra deste estudo não se conseguiu estabelecer nenhuma relação de resistência com sorotipo. As cepas resistentes sorotipadas foram em número de sete, encontrando-se o sorotipo 14 (quatro casos)

e o 23F (dois casos), 6B (um caso), ambas descritas como mais freqüentes em associação com resistência (WARD, 1981; KLUGMAN, 1990; APPELBAUM, 1992).

Em crianças abaixo de dois anos, foram sorotipados 19 casos, sendo que 79% dos sorotipos encontrados estão presentes na vacina conjugada heptavalente. O que reforça a importância de se conhecer os sorotipos prevalentes na região, uma vez que já se dispõe de uma vacina mais eficaz contra o pneumococo, podendo ser aplicada em menores de dois anos. Um dos grandes empecilhos para vacinação, com a nova vacina conjugada heptavalente, além do desconhecimento dos sorotipos circulantes, é o alto custo, porém já existem estudos comprovando que a relação custo-efetividade é favorável (LEBEL et al., 2003).

As taxas de resistência aos antimicrobianos variam de acordo com as características da população estudada. Dentre elas, a região geográfica, o material clínico e o padrão local de uso dos antimicrobianos (SCOTT et al., 1998). Neste estudo não foi observada uma maior resistência no centro urbano em relação ao rural, como Mthwalo et al. (1998) descreveram e justificam o achado pelo maior uso de antibioticoterapia na população urbana, em relação à rural. Esta não associação pode se dever ao fato de no interior do Paraná existirem grandes centros com perfil de cidade e não de campo, apesar de que, nesta casuística, 78,6% dos pacientes que haviam utilizado antibioticoterapia prévia eram de Curitiba e não do interior.

Não houve relação com cepa hospitalar, como descrito principalmente nos relatos sul-africanos em 1970 (JACOBS et al., 1978; WARD, 1981; BARRY, GRAY, DILLON, 1986; GRAY, DILLON, 1989; LEE et al., 1995), pois pelo tipo de patologia estudada, quase a totalidade dos casos é de cepa domiciliar, sendo mais compatível com quadro epidemiológico internacional atual sobre este tipo de infecção (FRIEDLAND, KLUGMAN, 1992; TAN, MASON, KAPLAN, 1992).

Não há relatos de associação de resistência com sexo e etnia (ARNOLD et al., 1996), como também não foi observado diferença estatística em relação a estas variáveis quando comparados os dois grupos.

Vários estudos têm demonstrado uma maior prevalência de resistência em crianças de baixa idade, como foi observado neste estudo. Isto é justificado pela maior incidência de infecções respiratórias alta, nesta faixa etária, e conseqüentemente o maior uso de antibióticos (JACOBS et al., 1978; ANDRESON et al., 1980; SAAD et al., 1980; KRISTINSSON, 1997; BUTLER et al., 1998; JACOBS et al., 1998). O uso aumentado de antibiótico, muitas vezes inadequado, na população infantil, torna-a mais suscetível às infecções pneumocócicas e o principal reservatório e fonte de transmissão de cepas resistentes (BLOCK, 1997; PARADISI, CORTI, CINELLI, 2001).

A maior prevalência de resistência à penicilina, como também um aumento na sua taxa, também vem sendo descrita em idosos (BUTLER et al., 1998), o que não foi observado nesta casuística, talvez pela pequena amostragem.

Alguns estudos mostram uma sazonalidade tanto nas infecções pneumocócicas como no aumento da resistência, com uma maior incidência nos meses de temperatura mais baixa, no Brasil com pico em agosto (BOUZA, MUÑOZ, 1995; BRANDILEONE, 1995; YAGUPSKY et al., 1998). Neste estudo, observou-se uma maior incidência de meningite pneumocócica nesse período, em julho e agosto, mas a distribuição das cepas resistentes se fez constante por todo período estudado; talvez pela pequena casuística, não se tenha observado nenhuma tendência maior nos meses frios.

As descrições iniciais, de resistência à penicilina, foram feitas em pacientes imunodeprimidos (JACOBS et al., 1978). Atualmente esses pacientes são considerados como fator de risco para isolamento de cepas resistentes (ANGLIN, SIEGEL, PACINI, 1984; BLOCK, HARRISON, HEDRICK, 1995; GUILLEMONT, CARBON, 1999; KEULEYAND et al., 2000; MARKOVSKA, 2001), provavelmente pelas condições associadas a estas patologias, como uso freqüente de antibióticos. Quando neste estudo foram avaliadas as patologias associadas, não foi observada diferença estatística entre os dois grupos.

Avaliando-se outro foco infeccioso associado de provável etiologia pneumocócica também não foi evidenciada diferença estatística. Dessa forma, não se conseguiu provar uma maior agressividade ou invasibilidade nas cepas resistentes, concordando com o descrito na literatura (BARNETT, KLEIN, 1995; FRIEDLAND, KLUGMAN, 1997; EINARSSON et al., 1998; JANOFF, 1998; SCHWARTZ, DOWELL, 1998).

Também não foi associada uma maior resistência a pacientes institucionalizados, como é descrito na literatura (HENDERSON et al., 1988; McCracken, 1995), provavelmente pela pequena amostragem.

A meningite pneumocócica não tem como fator predisponente o contato prévio com outro caso de meningite (GRAY, DILLON, 1986; MUSHER, 1992; et al., 1980; LEVINE et al., 1999), como foi confirmado neste estudo. O contágio ocorre por contato com portador sadio do pneumococo em orofaringe. Dos 100 casos, apenas dois tinham história de contato prévio com outro caso de meningite, sem ter etiologia definida nestes casos.

A utilização prévia de vacina antipneumocócica não foi observada em nenhum dos dois grupos. Apenas uma paciente do grupo dos resistentes tinha recebido a vacina pneumocócica 23 valente, há um ano, tendo sido isolado nesta paciente o sorotipo 23F. E um outro paciente com diagnóstico de fístula liquórica, recebeu a vacina 23-valente, após o diagnóstico da meningite atual. O que sugere desconhecimento sobre a profilaxia adequada, contra o pneumococo, para os pacientes mais suscetíveis a estas infecções. Neste estudo vários pacientes tinham indicação de receber vacinação antipneumocócica, como paciente HIV, presença de fístula liquórica, meningite de repetição, mas as indicações formais não foram seguidas (MANTESE, 1998).

Vários autores (RADETSKY et al., 1981; WARD, 1981; PALLARES et al., 1987; BLOCK, 1997; KEULEYAND, 2000; GARCIA-REY et al., 2002) encontraram relação entre infecção pelo *S. pneumoniae* resistente e exposição prévia a antimicrobianos, durante os três últimos meses que antecederam à doença clínica. Sendo também

descrito a profilaxia para otite média como fator favorecedor para colonização de cepas resistentes (HENDERSON et al., 1988; DOYLE et al., 1992; REICHLER, et al., 1992; BLOCK, 1997). Nesta casuística foi pesquisado o uso de antibiótico nos últimos seis meses, juntamente com o diagnóstico que justificava seu uso, porém não se conseguiu saber a dose utilizada. Foi encontrada diferença estatística entre os dois grupos, havendo um maior uso de antibiótico, principalmente nos dois últimos meses e por infecções do trato respiratório, no grupo dos pacientes resistentes à penicilina.

Neste estudo houve uma letalidade global de 29%, sendo de 21% no grupo dos resistentes e 31% no dos sensíveis à penicilina, sem diferença estatística entre os dois grupos. Este achado é o oposto do descrito na literatura, que descreve um pior prognóstico para pacientes com meningite pneumocócica com cepas resistentes em relação à cepas sensíveis (FRIEDLAND, KLUGMAN, 1997; EINARSSON et al., 1998; JANOFF, 1998; SCHWARTZ, DOWELL, 1998). O que já não ocorre com infecções como a pneumonia pneumocócica (PLOUFFE, BREIMAN, FACKLAN, 1996; EINARSSON et al., 1998, JANOFF, 1998; KAPLAN, MASON JR., 1998; SCHWARTZ, DOWELL, 1998). Esta fato talvez tenha ocorrido, pois apenas quatro (27%) dos 15 pacientes resistentes usaram como terapia penicilina, os demais usaram cefalosporina de terceira geração. E com uma terapêutica adequada, observa-se um melhor prognóstico.

Em relação ao tempo que ocorreu o óbito, este foi maior nos pacientes resistentes, com probabilidade limítrofe; talvez se tivesse sido aumentada a amostra estudada pudesse ter sido observada significância estatística em relação a esta característica estudada.

Em relação às complicações neurológicas e às seqüelas não houve diferença estatística entre os dois grupos. Já em relação às outras complicações houve uma tendência, pela probabilidade limítrofe, de maior ocorrência nos pacientes resistentes. O que se acredita atualmente é que não é possível detectar a presença de cepa resistente ou não, ao se analisar a gravidade inicial do caso, por não haver um aumento da virulência intrínseca do pneumococo resistente, o oposto

do descrito por alguns autores no passado (JACOBS, 1978; WARD, 1981; KLUGMAN, 1990; JACOBS, 1992; KOORNHOF, WASAS, KLUGMAN, 1992; BEREZIN, 1995, BARNETT, KLEIN, 1995).

Da mesma forma, a análise laboratorial do LCR, que é característica para pacientes com meningite bacteriana aguda, apresentando-se com pleocitose, com predomínio de células tipo polimorfonucleares, hipoglicorraquia e hiperproteínorraquia (ALMEIDA, 2000), não se mostrou diferente nos casos de cepas resistentes. Em relação ao isolamento de *S. pneumoniae* em paciente com LCR normal, há descrição na literatura que, quando o LCR é colhido muito precocemente, em 12 a 30% dos casos, a análise de celularidade e bioquímica são normais (TALUKDAR et al., 1988). Nos pacientes granulocitopênicos, em 50% dos casos, o LCR apresentará menos de cinco cel/mm³ (SPEKOWITZ, ARMSTRONG, 1992). E quando a contagem de células for inferior a 1000 cel/mm³, pode haver inicialmente predomínio de células tipo linfomononucleares, mesmo para meningites bacterianas agudas, como foi observado em cinco amostras neste estudo (FRAZIER, KOHL, 1980; DAGBAJARTOSSON, LUDVIGSSON, 1987).

Neste estudo, o que apresentou uma probabilidade limítrofe, que indica uma tendência, foi um valor menos elevado de proteínas para as meningites de cepas resistentes. No grupo dos pacientes sensíveis à concentração de proteínas foi cinco vezes o valor normal, enquanto nos pacientes resistentes foi duas e meia vezes o normal. Não há estudos sobre características citológicas e bioquímicas no LCR, em relação à resistência bacteriana, podendo este achado ser apenas uma característica desta amostra.

Apesar de o estudo ter sido desenvolvido prospectivamente, a coleta dos dados demográficos e clínicos foi feita de forma retrospectiva. Isso ocorreu por se esperar a positividade de cultura para o *S. pneumoniae*, para então, recuperar os dados. E por ser feita em todo o Estado, às vezes a coleta total dos dados ficava indisponibilizada, tendo como principal consequência um número de variáveis com

campos não preenchidos. É plausível considerar possíveis vieses na análise de algumas características.

A importância da resistência de *S. pneumoniae* à penicilina é de abrangência mundial, e por variar nas diversas regiões, cada Estado deve conhecer a sua incidência para melhor adequar a sua terapêutica. De acordo com dados do projeto SIREVA na Argentina e Uruguai, a taxa de resistência à penicilina observadas em crianças com meningite é menor que nas com pneumonia (DEEKS et al., 1999). E este dado é controverso na literatura, pois no estudo de Brandileone, no Brasil, em 1999, essas taxas não se mostraram diferentes. Assim, são necessários, também, estudos em cepas isoladas de pacientes com outras patologias ou apenas colonizados, para se avaliar a real incidência da resistência do pneumococo no Estado do Paraná.

As altas taxas de resistência encontradas neste estudo confirmam a necessidade da avaliação constante do perfil de resistência, uma vez que com os valores encontrados, no Paraná, a terapêutica empírica inicial para o tratamento das meningites, na faixa etária dos pacientes onde o pneumococo é uma das principais etiologias, deve ser feita rotineiramente com cefalosporina de terceira geração, e no momento sem necessidade de terapia complementar inicial com a vancomicina. Esta associação empírica só é recomendada quando a taxa de resistência do pneumococo às cefalosporinas na comunidade for superior ou igual a 5 - 10% (BRADLEY, SCHELD, 1997; FRIEDLAND, KLUGMAN, 1997). Apenas na faixa etária de recém-nascido até o segundo mês de vida, deve-se associar a ampicilina ou penicilina, para atuar contra os germes gram positivos, bastante incidentes nesta faixa etária (GILBERT, MOELLERING JR., SANDE, 1999).

Como a concentração dos antimicrobianos no LCR é limitada, pela presença da barreira hematoencefálica, a necessidade de se conhecer a suscetibilidade local do pneumococo invasor aos antimicrobianos é mandatória para que a terapêutica empírica inicial seja adequada e segura (KLUGMAN, KOORNHOF,

1988; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1997; KAPLAN, MASON JR., 1998; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS PNEUMOCOCCAL INFECTIONS, 2000).

A história do pneumococo e seus aspectos microbiológicos, aliados à realidade da Saúde Pública do país, indicam que este agente permanecerá como um dos principais patógenos que acometem a população, em especial crianças (BRANDILEONE, 1999). Enfatiza-se, assim, a importância da realização rotineira de testes de sensibilidade, juntamente com uma rápida comunicação do laboratório com os médicos assistentes, para informação dos resultados encontrados e reavaliação da terapêutica em uso.

6 CONCLUSÕES

- A incidência global de resistência de *Streptococcus pneumoniae* à penicilina foi de 15%; para crianças de até 5 anos foi de 26,5% e para crianças de até 2 anos foi de 30%.
- Não foi encontrada resistência à ceftriaxona, nem à vancomicina.
- Associou-se um maior risco para resistência bacteriana do pneumococo à penicilina uma idade menor ou igual a um ano e o uso prévio de antibioticoterapia
- Os sorotipos encontrados foram o 14 (31,3%), 7F (9,4%), 6B, 10A, 18C, 19F, 23F (6,3%), 8, 9V, 15B, 17, 18A, 18B, 22F, 23B e 35A (3,1%).
- Os sorotipos encontrados dentre os resistentes foram o 14 (57,1%), 23F (28,6%) e 6B (14,3%).
- A terapia empírica inicial sugerida para meningite bacteriana aguda, na faixa etária dos pacientes em que o pneumococo é uma das principais etiologias, no Estado do Paraná, é a cefalosporina de terceira geração isolada.

REFERÊNCIAS

- ADEGBOLA, R.; SECKA, O.; USEN, S.; CORRAH, T.; MULHOLLAND, K.; GREENWOOD, B. Serogroups and antibiotic susceptibility of invasive pneumococcus from the Gambia. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PNEUMOCOCCI AND PNEUMOCOCCAL DISEASES. Ellsinore, Denmark, June 15-18, 1998. **Program and Abstract**. Abstract session n.6, p.95.
- ALMEIDA, M.S. Meningites. In: PETROIANU, A. **Urgências clínicas e cirúrgicas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p.506- 519.
- ALOS, J.I.; OTEO, J.; ARACIL, B.; GÓMEZ-GARCÉS, J.L. Susceptibility of 150 penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* and 110 ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*, isolated in 1999-2000, to moxifloxacin and other antibiotics. **Clin Microbiol and Infect**, v.7, n.s1, p.177, 2001.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS – COMMITTEE OF INFECTIONS DISEASES. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. **Pediatrics**, v.99, n.2, p.289-99, 1997.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS PNEUMOCOCCAL INFECTIONS. Report of the Committee on Infectious disease autor. 25.ed. In: **Red Book 2000**. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2000. p.452-460.
- AMEZAGA, M.R; CARTER, P.E; CASH, P.; McKENZIE, H. Molecular epidemiology of erythromycin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates from blood and noninvasive sites. **J Clin Microbiol**, v.40, p.3313-18, 2002.
- ANDERSON, K.C; MAURER, M.J; DAJANI, A.S. Pneumococci relatively resistant to penicillin: a prevalence surveying children. **J Pediatr**, v. 97, p.939-41, 1980.
- ANGLIN, D.L.; SIEGEL, J.D.; PACINI, D.L. et al. Effect of penicillin prophylaxis on nasopharyngeal colonization with *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell anemia. **J Pediatr**, v.104, p.18-22, 1984.
- APPELBAUM, P.C. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an overview. **Clin Infect Dis**, v. 15, p.77-83, 1992.
- APPELBAUM, P.C. Antibiotic-resistant pneumococci-facts and fictions. **Chemother**, v.6, n.4, p.7-16, 1994.
- APPELBAUM, P.C. Epidemiology and in vitro susceptibility of drug-resistance *Streptococcus pneumoniae*. **Pediatric Infect Dis J**, v.15, p.932-9, 1996.
- ARASON, V.A.; GUDMUNDSSON, S.; KRITINSSON, K.G.; DIGURDSSON. J.Á.; STEFÁNSDOTTIR, G.; MÖLSTAD, S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. **Br Med**, v.313, p.387-91, 1996.
- ARNOLD, K.E; LEGGIADRO, R.J; BREIMAN, R.F. et al. Risk factors for carriage of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* among children in Memphis. Tennessee. **J Pediatr**, v.128,n.6, p.757-64, 1996.

AUSTRIAN, R. Pneumococcus: the first one hundred years. **Rev Infect Dis**, v.3, p.183-9, 1981(a).

AUSTRIAN, R. Some observations on the pneumococcus and on the current status of pneumococcal disease and its prevention. **Ver Infect Dis**, v.3, p.S1-17, 1981(b).

AUSTRIAN, R. Epidemiology of pneumococcal capsular types causing pediatric infections. **Pediatric Infect Dis J**, v.8, p.S21-2, 1989.

AUSTRIAN, R. Confronting drug-resistant pneumococci. **Ann Intern Med**, v.121, p.807-9, 1994.

AZOULAY-DUPUIS; RIEUX, V.; MUFFAT-JOLY, M.; BEDOS, J.P.; VALLEE, E.; RIVIER, C.; ISTURIZ, R.; CARBON, C.; MOINE, P. Relationship between capsular type, penicillin susceptibility and virulence of human *Streptococcus pneumoniae* isolates in mice. **Antimicrob Agents Chemother**, v.44, p.1575-7, 2000.

BADEA, V.; BRAGA, V.; TOMASIAN, S. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* antibiotic resistance detected. **Clin Microbiol and Infect**, v.7, n.1, p.174, 2001.

BAQUERO, F.; MARTINEZ-BELTRAN, J.; LOZA, E. A review of antibiotic resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Europe. **J Antimicrob Chemoter**, v.28C, p.S31-8, 1991.

BAQUERO, F.; BARRETT, J.F.; COURVAIN, P.; MORRISSEY, I.; PIDDOCK, L.; NOVICK, W.J. Epidemiology and mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. **Clin Microbiol Infect**, v.4, n.2, p.S19-26, 1998.

BAQUERO, F. Pneumococcal resistance to β -lactam antibiotics: a global geographic overview. **Microb Drug Resist**, v. 1, p.115-20, 1995.

BAQUERO, F.; GARCIA-RODRIGUEZ, J.A.; GARCIA DE LOMAS, J.; AGUILAR, L. Antimicrobial resistance of 1, 113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: results of 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. The Spanish surveillance group respiratory pathogens. **Antimicrob Agents Chemother**, v.43, p.357-9, 1999.

BARNETT, E.D.; KLEIN, J.O. O problema da bactéria resistente no tratamento da otite média aguda. In: SCHREIBER J.R.; GOLDMAN, D.A. **Clínicas Pediátricas da América do Norte**, Rio de Janeiro: Interlivros, p.499-507, 1995.

BARRY, M.; GRAY, S.; DILLON, H.C. Clinical and epidemiology of pneumococcal infections in children. **Pediatr Infect Dis J**, v. 5, p.201-206, 1986.

BARTLETT, J.G.; BREIMAN, R.F.; MANDELL, L.A; FILE JR., T.M. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. **Clin Infect Dis**, v.26, p.811-38, 1998.

BEDOS, J.P.; CHEVRET, S.; CHASTANG, C.; GESLIN, P.; REGINER, R.; AND THE FRENCH COOPERATIVE PNEUMOCOCCAL STUDY GROUP. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of French survey. **Clin Infect Dis**, v.22, p.63-72, 1996.

BEREZIN, E.M. **Resistência antimicrobiana em isolados de lactentes e crianças com infecções invasivas pelo *Streptococcus pneumoniae***. São Paulo, 1995. 98 f. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

BLACK, S.; SHINEFIELD, H.; FIREMAN, B.; LEWIS, E.; RAY, P.; HANSEN J.R.; ELVIN, L.; ENSOR, K.M.; HACKELL, J.; SIBER, G.; MALINOSKI, F.; MADORE, D.; CHANG, I.; KOHBERGER, R.; WATSON, W.; AUSTRIAN, R.; EDWARDS, K.; THE NORTHERN CALIFORNIA KAISER PERMANENT VACCINE STUDY GROUP. Eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina pneumocócica conjugadas heptavalente em crianças. **Pediatr Infect Dis J**, v.19, n.3, p.4-12, 2000. Ed. Português).

BLOCK, S.L. Causative pathogens, antibiotic resistance and therapeutic considerations in acute otitis media. **Pediatr Infect Dis J**, v. 16, p.449-56, 1997.

BLOCK, S.L.; HARRISON, C.J.; HEDRICK, J.A. et al. Penicilin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: risk factors, susceptibility patterns and antimicrobial management. **Pediatr Infect Dis J**, v.14, n.9, p.751-9, 1995.

BLONDEAU, J.M.; SUTER, M.; BORSOS, S. Determination of the antimicrobial susceptibilities of Canadian isolates of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella Catarrhalis*. Canadian antimicrobial study group. **J Antimicrob Chemother**, v.43, p.25-30, 1999.

BOLMSTROM, A.; ARVIDSON, S.; ERICSSON, M.; KARLSSON, A. A novel technique for direct quantification of antimicrobial susceptibility of microorganisms. In: ICAAC, Los Angeles, Outubro 23-26, 1988. **Poster Session**, poster 101.

BOUZA, E.; MUÑOZ, P. Penicillin-resistant pneumococci in adult diseases with special reference to AIDS patients. **Microbiol Drug Resist**, v.1, p.9-28, 1995.

BRADLEY, J.S.; CONNOR, J.D. Ceftriaxona failure in meningitis caused by *Streptococcus Pneumoniae* with reduced susceptibility to beta-lactam antibiotics. **Pediatr Infect Dis J**, v.10, p.871-3, 1991.

BRADLEY, J.S.; SCHELD, M. the challenge of penicillin resistant *Streptococcus Pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. **Clin Infect Dis**, v. 24, p.S213-21, 1997.

BRANDILEONE, M.C.C. **Distribuição de sorotipos, resistência antimicrobiana e perfil molecular de *Streptococcus pneumoniae* isolado de doença invasiva no Brasil: 1993 a 1998**. São Paulo, 1999. 207 f. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

BRANDILEONE, M.C.C.; VIEIRA, V.S.D.; ZANELLA, R.C.; LANDGRAFF, I.M.; MELLES, C.E.A.; TAUNAY, A.E.; MORAES, J.C.; AUSTRIAN, R. Distribution of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* isolated from invasive infections over a 16-year period in the greater Sao Paulo area, Brazil. **J Clin Microbiol**, v.33, n.10, p.2789-91, 1995.

BRANDILEONE, M.C.C.; VIEIRA, V.S.D.; CASAGRANDE, S.T.; ZANELLA, R.C.; GUERRA, M.L.L.; BOKERMANN, S.; MORAES, J.C.; BALDACCI, E.R.; CHAMONE, J.B.; OLIVEIRA, M.A.; MATOS, D.C.; ARRUDA, T.M.C.; COELHO, M.F.; ÁVILA, S.M.; SANTOS, A.R.; DI FABIO, J.L.; THE PNEUMOCOCCAL STUDY GROUP IN BRAZIL FOR SIREVA PROJECT. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. **Microbial Drug Resistance**, v.3, p.141-6, 1997.

BRETT, W.; MASTERS, P.J.; LANG, S.D.; IKRAM, R.B.; HATCH, S.H.; FACKLAND, R.R. Antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in New Zealand. **N Z Med J**, v.112, p.74-8, 1999.

BRUEGGMANN, A.B.; PFALLER, M.A.; DOERN, G.V. Use of penicillin MICs to predict in vitro activity of other β -lactam antimicrobial agents against *Streptococcus pneumoniae*. **J Clin Microbiol**, v.39, n.1, p.367-369, 2001.

BURMAN, L.A.; NORRBY, R.; TROLLFORS, B. Invasive pneumococcal infections: incidence, predisposing factors, and prognosis. **Rev Infect Dis**, v.7, p.133-42, 1985.

BUTLER, J.C.; HOLFMANN, J.; CENTRON, M.S. et al. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. **Clin Infect Dis**, v.174, p.986-93, 1996.

BUTLER, J.C.; DOWELL, S.F.; BREIMAN, R.F. Epidemiology of emerging pneumococcal drug resistance: implications for treatment and prevention. **Vaccine**, v.16, p.1693-7, 1998.

CAPUTO, G.M.; APPELBAUM, P.C.; LIU, H.H. Infections due penicillin resistant pneumococci. **Arch Intern Medic**, v.153, p.1301-10, 1993.

CARVALHO, L.H.F.; BRANDILEONE, M.C.C.; ROSSI, F.; NITRINI, D.; THE SIREVE PROJECT. Invasive infections by *Streptococcus pneumoniae* in children- an attempt to clinical bacteriological correlation. In: 8TH INTERNATIONAL CONGRESS OF INFECTIOUS DISEASES. Boston, Massachusetts, USA, May 15-18, 1998. **Program and Abstract**. Abstract session, n.51.025, p.151.

CASAL, J. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*. Serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain. **Antimicrob Agents Chemother**, v.22, p.222-5, 1982.

CASTAÑEDA, E.; LEAL, L.A.; CASTILLO, O.; LA HOZ, L.; VELA, M.C.; ARANGO, M.; TRUJILLO, H.; LEVY, GAMA, M.E.; CALLE, M.; VALENCIA, M.L.; PARRA, W.; AGUDELO, N.; MEJÍA, G.I.; JARAMILLO, S.; MONTOYA, F.; PORRAS, H.; SÁNCHEZ, A.; SAA, D.; DI FABIO, J.L.; HOMMA, A.; THE PNEUMOCOCCAL STUDY GROUP IN COLOMBIA. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Colombian children. **Microb Drug Resist**, v.3, p.147-52, 1997.

CATCHPOLE, C.; FRAISE, A.; WISE, R. Multidrug resistant *Streptococcus pneumoniae*. **Microb Drug Resist**, v.2, p.431-2, 1996.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Epi-Info**. USA. World Health Organization, Geneva, Switzerland, Version 6.04b, 1997, A Word Processing, Database and Statistics Program for Public Health.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* tipo b. USA, p.3-5, 1998.

CHAVES, F.; CAMPELO, C.; SANZ, F.; OTERO, J.R. Meningitis due to mixed infection with penicillin-resistant and penicillin-susceptible strains of *Streptococcus pneumoniae*. **J Clin Microbiol**, 41,1, 512-3, 2003.

CHIOU, C.C.; McELLISTREM, C. Novel penicillin-cephalosporin, and macrolide-resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* serotypes 23F and 19F in Taiwan which differ from international epidemic clones. **J Clin Microbiol**, v.39, p.1144-7, 2001.

COCCIA, M.R.; FACKLAND, R.R.; SARAVOLATZ, L.D.; MANZOR, O. Recurrent pneumococcal bacteremia: 34 episodes in 15 patients. **Clin Infect Dis**, v.26, p.982-5, 1998.

COFFEY, T.J.; DOWSON, C.G.; DANIELS, M.; ZHOU, J.; MARTIN, C.; SPRATT, B.G.; MUSSER, J.M. Horizontal Transfer of multiple penicillin-binding protein genes, and capsular biosynthetic genes, in natural populations of *Streptococcus pneumoniae*. **Mol Microbiol**, v.5, p.2255-60; 1991.

COFFEY, T.J.; DOWSON, C.G.; DANIELS, M.; SPRATT, B.G. Genetics and molecular biology of beta-lactam resistant pneumococci. **Microb Drug Resist**, v.1, 29-p.34, 1995.

DAGAN, R.; FRAZER, D.; GIVON, N.; YAGUPSKY, P. Carriage of resistant pneumococci by children in southern Israel and impact of conjugate vaccines on carriage. **Clin Microbial Infect**, v.5,n.4, p.29-37, 1999.

DAGAN, R.; MELAMED, R.; MUALLEM, M.; PIGLANSKY, L.; GREENBERG, D.; ABRAMSON, O.; MENDELMAN, P.M.; BOHIDAR, N.; YAGUPSKY, P. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. **J Infect Dis**, v.174, p.1271-8, 1996.

DAGAN, R.; YAGUPSKY, P.; GOLDBART, A.; WASAS, A.; KLUGMAN, K. Increasing prevalence of penicillin-resistant pneumococcal infections in children in southern Israel: implications for future immunization policies. **Pediatr Infect Dis J**, v.13, p.782-6, 1994.

DAGBAJARTOSSON, A.; LUDVIGSSON, P. Bacterial Meningitis: diagnosis and initial antibiotic therapy. **Pediatr Clin North Am**, v.34, p.219-30, 1987.

DEEKS, S.L.; PALACIO, R.; RUVINSKY, R.; KERTES, D.A.; HORTAL, M.; ROSSI, A.; SPIKA, J.S.; DI FABIO, J.L. Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. The *Streptococcus pneumoniae* working group. **Pediatrics**, v.103, p.409-13, 1999.

DEJSIRILERT, S.; OVERWEG, K.; SLUIJTER, L.; GRATTEN, M.; EZAKY, T.; HERMANS, P.W. Nasopharyngeal carriage of penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* among children with acute respiratory tract infection in Thailand: a molecular epidemiological survey. **J Clin Microbiol**, v.37, p.1832-8, 1999.

DEL GROSSO, M.; D'ABUSCO, A.S.; BORDI, E.; D'AMBROSIO, F.; PETROSILLO, N.; PANTOSTI, A. Erythromycin-resistance determinants are differently distributed in serotype 6 and serotype 14 *Streptococcus pneumoniae* strains from Italy. **Clin Microbiol and Infect**, v.7, n.1, p.172, 2001.

DI FABIO, J.L.; HOMMA, A.; QUADROS, C. Pan American Health Organization Epidemiological Surveillance Network for *Streptococcus pneumoniae*. **Microb Drug Resist**, v.3, p.131-3, 1997.

DIAS CG; KADER IA; DÁZEVEDO P; SUPERTI S; RIOS S; FISCHER GB; RITTER R; OLM G. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobial agents in South of Brazil. In: 97th GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, Miami Beach, 1997. **Program and Abstract**. Abstract D-150, p 253.

DOERN, G.V.; BRUEGGMANN, A.; PRESTON JR., H.H.; RAUCH, A.M. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. **Antimicrob Agents Chemoter**, v.40, p.1208-13, 1996.

DOERN, G.V.; PFALLER, M.A.; ERWING, M.E.; BRUEGGMANN, A.B.; JONES, R.N. The prevalence of fluoroquinolone resistance among clinically significant respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States and Canada – 1991 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v.32, p.313-6, 1998.

DOMINGUEZ, J.; GALI, N.; MATAS, L.; PEDROSO, P.; BLANCO, S.; GIMENEZ, M.; PRAT, C.; SOPENA, N.; SABRIA, M.; AUSINA, V. PCR detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in serum samples for pneumococcal pneumonia diagnosis. **Clin Microbiol Infect**, v.7, n.3, p.164-6, 2001.

DOROBAT, M.O.; BIOLAN, T.; CAAUSU, E.; CALISTRU, P.; SOFRONIR, D. Antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. **Clin Microbiol and Infect**, v.7, n.1, p.177, 2001.

DOWELL, S.F.; BUTLER, J.C.; GIEBINK, G.S.; JACOBS, M.R.; JERNIGAN, D.; MUSER, D.; RAKOWSKY, A.; SCHWARTZ, B. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – a report from the Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. **Pediatr Infect Dis J**, v.18, p.1-9, 1999.

DOWSON, C.G.; HUNTCHISON, A.; BRANNINGAN, J.A.; GEORGE, R.C.; HANSMAN, D.; LIÑARES, J.; TOMASZ, A.; MAYNARD SMITH, J.; SPRATT, B.G. Horizontal transfer of penicillin-binding protein genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. **Proc Natl Sci USA**, v.86, p.8842-6, 1989.

DOWSON, C.G.; COFFEY, T.J.; SPRATT, B.G. Origin and molecular epidemiology of penicillin-binding-protein mediated resistance to beta-lactam antibiotics. **Trends Microbiol**, v.2, p.361-6, 1994a.

- DOWSON, C.G.; JOHNSON, A.P.; CERCENADO, E.; GEORGE, R.C. Genetic of oxacillin resistance and penicillin susceptible. **Antimicrob Agents Chemoter**, v.38, p.49-53, 1994b.
- DOYLE, M.J.; MORROW, A.L.; VAN, R.; PICKERING, L.K. Intermediate resistance of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin in children in day care centers. **Pediatr Infect Dis J**, v.11, p.831-35, 1992.
- ECHÁNIZ-AVILES, G.; VALÁQUEZ-MEZA, M.E.; CARNALLA-BARAJAS, M.N.; SOTO NOGUERÓN, A.; SOLÓRZANO-SANTOS, F.; MIRAVETE, A.P.; GATICA-MARQUINA, R.; DI FABIO, J.L. Antimicrobial susceptibilities and capsular types of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolated in children in Mexico city. **Microb Drug Resist**, v.3, p.153-7, 1997.
- EINARSSON, S.; KRIST JANSSON, M.; KRISTINSSON, K.G.; KJARTANSSON, G.; JONSSON, S. Pneumonia caused by penicillin-non-susceptible an penicillin-susceptible pneumococci in adults: a case control study. **Scand J Infect Dis**, v.30, p.253-6, 1986.
- EL AHMER, O.R.; ESSERY, S.D.; SAADI, A.T.; RAZA, M.W.; OGILVIE, M.M.; WEIR, D.M.; BLACKWELL, C.C. The effects of cigarette smoke on adherence of respiratory pathogens to bucal epithelial cell. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v.23, p.27-36, 1999.
- ESSEL, D.; SUMERKAN, B.; KOCAGOZ, S. Epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Kayseri, Turkey. **Clin Microbiol Infect**, v.7, p.548-52, 2001.
- FACKLAM, R.R.; WASHINGTON, I.I.J.Á. *Streptococcus* and related catalase-negative Gram positive cocci. In: BALOWS, A.; HAUSLER, W.J.J.; HERRMANN, K.L.; ISENBERG, H.D.; SHADOMY, H.J., ed. **Manual of Clinical Microbiology**, 5.ed. Washington DC: ASM Press, 1991. p.238-57.
- FADEN, H.; HEIMERL, M.; GOODMAN, G.; WINKELSTEIN, P.; VARMA, C. New technique (the Now test) for rapid detection of *Streptococcus pneumoniae* in the nasopharynx. **J Clin Microbiol**, v.40, n.12, p.4748- 9, 2002.
- FARHAT, C.K.; GONÇALVES, L.H.; GUARNIERE, C.E.; CARVALHO, E.S.; SOKOLOVWSKY, W.; HELDLER, O. Meningite na infância. Estudo de 2734 casos II distribuição segundo idade. In: XXVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA, Salvador, 1993. **Temas livres**, Salvador, Sociedade Brasileira de Pediatria, 1993.
- FARHAT, C.K. Meningites. In: FARHAT, C.K.; CARVALHO, E.S.; CARVALHO, L.H.F.R.; SUCCI, R.C.M. **Infectologia pediátrica**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.89-103.
- FEDSON, D.S.; MUSHER, D.M. Pneumococcal vaccine. In: PLOTKIN, S.A; MORTIMER JR., E.A. **Vaccine**. 2.ed. Philadelphia : WB Sauder, 1994. p.527-63.
- FENOLL, A.; MARTIN BOURGON, C.; MUÑOZ, R.; VICIOSO, D.; CASAL, J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1988. **Rev Infect Dis**, v.13, p.56-60, 1991.
- FERREIRA LLM. **Colonização, resistência e sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* isolados em nasofaringe de crianças com rinofaringite aguda**. São Paulo, 1999. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

- FILE, T.M. Overview of resistance in the 1990s. **Chest**, v.115, n.S3, p.3-8, 1999.
- FISHMAN, R.A. Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system, **Philadelphia Saunders**, 1992.
- FRAZIER, J.J.; KOHL, S. Bacterial infection causing an "aseptic meningitis syndrome". **Clin Pediatr**, v.20, p.147-8, 1980.
- FRIEDLAND, I.R.; KLUGMAN, K.P. Antibiotic-Resistant Pneumococcal disease in South African children. **Am J Dis Child**, v.146, p.920-923, 1992.
- FRIEDLAND, I.R.; KLUGMAN, K.P. Cerebrospinal fluid bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus Pneumoniae* in children with meningitis treated with high-dosage cefotaxima. **Antimicrob Agents Chemother**, v.41, p.1888-91, 1997.
- GAMBOA, L.; CAMOU, T.; HORTAL, M.; CASTAÑEDA, E.; SIREVA-VIGIA WORKING GROUP. Dissemination of *Streptococcus pneumoniae* clone Colombia-1 in Latin America. **J Clin Microbiol**, v.40, p.3942-50, 2002.
- GARCIA-LEONI, M.E.; CERCENADO, E.; RODEÑO, P.; BERNALDO DE QUIRÓS, J.C.L.; MARTINEZ-HERNÁNDEZ, D.; BOUZA, E. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin: a prospective microbiological and clinical study. **Clin Infect Dis**, v.14, p.427-35, 1992.
- GARCIA-REY, C.; AGUILAR, L.; BAQUERO, F.; CASAL, J.; DAL-RE, R. Importance of Local Variations in Antibiotic Consumption and Geographical Differences of Erythromycin and Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. **J Clin Microbiol**, v.40, n.1, p.152-164, 2002.
- GILBERT, D.N.; MOELLERING JR., R.C.; SANDE, M.A. **The Sanford Guia para Terapia Antimicrobiana**. 29. ed. Rio de Janeiro: Publicações Científicas, 1999.
- GILLESPIE, S.H. Aspects of pneumococcal infection including bacterial virulence, host response and vaccination. **J Med Microbiol**, v.2, p.237-48, 1989.
- GLANTZ, A.S. **Primer of Biostatistics**. Version 4.0, 4.ed. New York: McGraw Hill, 1997
- GRAY, B.M.; DILLON, H.C. Clinical and epidemiological studies of pneumococcal infection in children. **Pediatr Infect Dis J**, v.5, p.201-7, 1986.
- GRAY, B.M.; DILLON, H.C. Natural history of pneumococcal infection. **Pediatr Infect Dis J**, v.8, n.S2, p.S23-5, 1989.
- GRAY, B.M.; CONVERSE, G.M.; DILLON, H.C. Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* causing disease. **J Infect Dis**, v.140, p.979-83, 1979.
- GREENBERG, R.N.; MARTIN, E. Pneumococcal pneumonia in adult treated at University of Kentucky Medical Center, 1995-1998: implications of pathogen resistance. **Clin Infect Dis**, v.28, p.1160-2, 1999.
- GREENBERG, D.; SPEERT, D.P.; MAHENTHIRALINGAM, E.; HENRY, D.A.; CAMPBELL, M.E.; SCHEIFELE, D.W.; CPS/LCDC IMPACT MONITORING NETWORK. Emergence of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* invasive clones in Canada. **J Clin Microbiol**, v.40, n.1, p.68-74, 2002.

- GREINER, O.; DAY, P.J.R.; BOSSHARD, P.P.; IMERI, F.; ALTWEGG, M.; NADAL, D. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* in nasopharyngeal secretions by real-time PCR. **J Clin Microbiol**, v.39, p.3129-34, 2001.
- GUDUCUOGLU, H.; BERKTAS, M.; BOZKURT, H.; ONBASI, K.; ANDIC, S. An optochin resistant *Streptococcus pneumoniae* isolate. **Clin Microbiol and Infect**, v.7, n.1, p.102, 2001.
- GUILLEMONT, D.; CARBON, C. Antibiotic use and pneumococcal resistance to penicillin: the French experience. **Clin Microbiol Infect**, v.5, n.4, p.S38-S42, 1999.
- GUTIERREZ, F.; MASIÁ, M.; RODRÍGUEZ, C.; AYELO, A.; SOLDÁN, B.; CEBRIÁN, L.; MIRETE, C.; ROYO, G.; HIDALGO, A.M. Evaluation of the Immunochromatographic Binax Now assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain. **Clin Infect Dis**, v.36, p.286-92, 2003.
- HANSMAN, D.; BULLEN, M.M. A resistant pneumococcus. **Lancet**, v.2, p.264-5, 1967.
- HANSMAN, D.; DEVITT, L.; MILES, H.; RILEY, I. Pneumococci relatively insensitive to penicillin in Australia and New Guinea. **Med J Aust**, v.2, p.353-6, 1974.
- HAUSDORFF, W.P.; CHANG, I.; RONALD, E.B.Y. The epidemiology of invasive pneumococcal disease: implications for conjugate vaccine development. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PNEUMOCOCCI AND PNEUMOCOCCAL DISEASES. Ellsinore, Denmark, June, 15-18, 1998. **Program and Abstract**. Abstract session, 2, 27.
- HAUSDORFF, W.P.; KLOEK, C.; BRYANT, J. The relative importance of specific pneumococcal serogroups as causes of diseases, analyzed by geographical setting, age group, disease state and clinical site of isolation. In: PNEUMOCOCCAL VACCINES FOR THE WORLD 1998 CONFERENCE. Washington, DC, October 12-14, 1998. **Program and Abstract**. Abstract session, 2, 27.
- HEIN, N.; EJZEMBERG, B.; LOTUFO, J.P.B. Sorotipos de pneumococos isolados de crianças com pneumonia: implicação com a imunização específica antipneumocócica. **Rev Hosp Clin Fac Méd São Paulo**, v.50, p.280-3, 1995.
- HENDERSON, F.W.; GILLIGAN, P.H.; WALT, K.; GOFF, D.A. Nasopharyngeal carriage of antibiotic-resistant to penicillin: a prevalence survey in children. **J Infect Dis**, v.157, p.256-63, 1988.
- HENRICHSEN, J. The pneumococcal typing system and pneumococcal surveillance. **J Clin Microbiol**, v.33, p.2759-62, 1995.
- HENRICHSEN, J. The pneumococcal typing system and pneumococcal surveillance. **J Infect Dis**, v.1, p.S31-7, 1979.
- HERMANS, S.; OVERWEG, P.W.M.K.; SLUIJTER, M.; GROOT, R. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: an international molecular epidemiological study. **Streptococcus pneumoniae: molecular biology & mechanism of disease**, p.457-66, 2000.

HO, P.L.; QUE, T.L.; TSANG, D.N.C.; NG, T.K.; CHOW, K.H.; SETO, W.H. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. **Antimicrob Agents Chemother**, v.43, p.1310-3, 1999.

HORTAL, M.; THE PNEUMOCOCCUS STUDY GROUP: ALLGORTA, G.; BIANCHI, .I.; BORTHAGARAY, G.; CESTAU, I.; CAMOU, T.; CASTRO, M.; LOS SANTOS, M.; DIEZ, R.; DELLI'ACQUA, L.; GALIANA, A.; GIORDANO, A.; GIORDANO, P.; LOPEZ-GHEMI, G.; MILANESE, N.; MODDASY, G.; PALACIO, R.; PEDREIRA, W.; PISANO, A.; PIVEL, L. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* clinical strains isolated from Uruguayan children with systemic infections. **Microb Drug Resist**, v.3, p.159-63, 1997.

HOSHINO, K.; WATANABLE, H.; SUGITA, R.; ASOH, N.; NTABAGUZI, S.A.; WATANABLE, K.; OISHI, K.; NAGATAKE, T. High rate of transmission of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* between parents and children. **J Clin Microbiol**, v.40, p.4357-9, 2002.

IP, M.; LYON, D.J.; YUNG, R.W.H.; TSANG, L.; CHENG, F.B. Introduction of new clones of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. **J Clin Microbiol**, v.40, p.1522-5, 2002.

JABES, D.; MACHMAN, S.; TOMASZ, A. Penicillin-binding protein families: evidence for the clonal nature of penicillin resistance in clinical isolates of pneumococci. **J Infect Dis**, v.159, p.16-25, 1989.

JACOBS, M.R. Treatment and diagnosis of infections caused by drug resistant *Streptococcus pneumoniae*. **Clin Infect Dis**, v.15, p.119-27, 1992.

JACOBS, M.R. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media: an overview and update. **Pediatr Infect Dis J**, v.177, p.1003-12, 1998.

JACOBS, M.R.; GASPES, M.N.; ROBINS-BROWE, R.M.; KOORNHOF, H.J. Anti-microbial susceptibility testing of pneumococci. Determination of optimal discs diffusion test for detection of optimal disc diffusion test for detection of penicillin resistance. **J Antimicrob Chemother**, v.6, p.53-64; 1980.

JACOBS, M.R.; KOORNHOF, H.J.; ROBINS-BROWE, R.M.; STEVENSON, C.M.; VERMAAK, Z.A.; FREIMAN, I.; MILLER, M.A.; WITCOMB, M.A.; ISAACSON, M.; WARD, J.I.; AUSTRIAN, R. Emergence of multiply resistant pneumococci. **N Engl J Med**, v.299, p.735-40; 1978.

JACOBS, M.R.; DAGAN, R.; APPELBAUM, P.C.; BURCH, D.J. Prevalence of antimicrobial-resistant pathogens in middle ear fluid: multinational study of 917 children with acute otitis media. **Antimicrob Agents Chemother**, v.42, p.589-95, 1998.

JAMIN, M.; DAMBLON, C.; MILLIER, S.; HAKENBECK, R.; FRERE, J.M. Penicillin binding protein 2X of *Streptococcus pneumoniae*: enzymic activities and interactions with beta-lactams. **Biochem J**, v.292, p.735-41, 1993(a).

JAMIN, M.; HAKENBECK, R.; FRERE, J.M. Penicillin binding protein 2X as major contributor to intrinsic beta-lactam resistance of *Streptococcus pneumoniae*. **FEMS Microbiol Lett**, v.331, p.101-4, 1993(b).

JANOFF, E.N. Therapy of pneumococcal infections. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PNEUMOCOCCI AND PNEUMOCOCCAL DISEASES. Elsinore, Denmark, June 15-18, 1998. **Program and Abstract**. Abstract session, n.5, p.86.

JEHL, F.; LINGER, L.; RENAULT, C.; DOIT, C.; MURBACH, V.; MONTEIL, H.. Kinetics of bactericidal activity of amoxicillin, ceftriaxona, cefixima, teicoplanin, moxifloxacin and pristinamycin against seven strain of *Streptococcus pneumoniae* of various susceptibilities to beta-lactams and macrolídeos. **Clin Microbiol and Infect**, v.7, n.1, p.176, 2001.

JETTÉ, L.P.; DELAGE, G.; RINGUETTE, L.; ALLARD, R.; DE WALS, P.; LAMOTHE, F.; LOO, V.; THE PNEUMOCOCCUS STUDY GROUP. Surveillance of invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in the province of Quebec, Canada, from 1996 to 1998: serotypes distribution, antimicrobial susceptibility, and clinical characteristics. **J Clin Microbiol**, v.40, p.733-7, 2001.

JONES, R.N.; MUTNICK, A.H.; VARNAM, D.J. Impact of Modified Nonmeningeal *Streptococcus pneumoniae* Interpretive Criteria (NCCLS M100-S12) on Susceptibility Patterns of Five Parenteral Cephalosporins: Report from the SENTRY Antimicrobial Suveillance Program (1997 to 2001). **J Clin Microbial**, v.40, n.11, p.4332-33, 2002.

JORGENSEN, J.H.; FERRARO, M.J. Antimicrobial susceptibility testing: general principles and contemporary practices. **Clin Infect Dis**, v.26, p.973-80, 1998.

KAM, K.M.; LUEY, K.Y.; FUNG, S.M.; YIU, P.P.; HARDEN, T.J.; CHEUNG, M.M. Emergence of multiple-antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. **Antimicrob Agents Chemoter**, v.39, p.2667-70, 1995.

KAPLAN, S.L.; MASON JR., E.O.. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus Pneumoniae*. **Clin Microb Rev**, v.11, p.628-44, 1998.

KAYTHAY, H.; AHMAN, H.; RONNBERG, R.P.; TILIKAINEN, R.; ESKOLA, J. Pneumococcal polysaccharide meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is imunogenic in infants and children. **J Infect Dis**, v.172, p.1273-8, 1995.

KEARNS, A.M.; GRAHAM, C.; BURDESS, D.; HEATHERIGTON, J.; FREEMAN, R. Rapid real-time PCR for determination of penicillin susceptibility in pneumococcal meningitis, including culture-negative cases. **J Clin Microbiol**, v.40, p.682-4, 2002.

KELL, C.M.; JORDENS, J.Z.; DANIELS, M.; CONFFEY, T.J.; BATES, J.; PAUL, B.; GILKS, C.; SPRATT, B. Molecular epidemiology of penicillin-resistant pneumococci isolated in Nairobi, Kenya. **Infect Immun**, v.61, p.4382-91, 1993.

KELLOGG, J.A.; BANKERT, D.A.; ELDER, C.E.; GIBBS, J.L.; SMITH, M.C. Identification of *Streptococcus pneumoniae* revisited. **J Clin Microbiol**, v.39, p.3373-5, 2001.

KERTESZ, D.A.; Di FABIO, J. L.; BRANDILEONE, M.C.C.; CASTAÑEDA, E.; ECHÁNIZ-AVILES, G.; HEITMANN, I.; HOMMA, A.; HORTAL, M.; LOVGREEN, M.; RUVINSKY, R.; TALBOT, J.A.; WEEKES, J.; SPIKA, J.S.; AND THE PNEUMOCOCCAL SURVEILLANCE STUDY GROUP. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infection in Latin American children: results of the Pan American Health Organization surveillance study, **Clin Infect Dis**, v.26, p.1355-61, 1998.

KEULEYAND, E.; MARKOVSKA, R.; STRATEVA, T. et al. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *S. pneumoniae* in day care centers in Sofia, Bulgaria. **APUA Newslett**, v.18, p.1-3, 2000.

KLUGMAN, K.P. Pneumococcal resistance antibiotics. **Clin Microbiol Rev**, v.3, p.171-96, 1990.

KLUGMAN, K.P. Phase II and III clinical studies of a pneumococcal conjugate vaccine in South Africa Children. Developing a Pneumococcal Conjugate Vaccine. **Clinical Trials Session**. Wyeth-Lederle Vaccines, ed. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PNEUMOCOCCI AND PNEUMOCOCCAL DISEASES. Elsinore, Denmark, June 15-18, 1998.

KLUGMAN, K.P.; KOORNHOF, H.J. Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal isolates from cerebrospinal fluid or blood, 1979-1986. **J Infect Dis**, v.158, p.959-64, 1988.

KOH, T.H.; SHG, L.H.; NGAN, C.C. Molecular typing of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* serogroup 19 in Singapore. **Pathology**, v.30, p.395-8, 1998.

KOORNHOF, H.J.; WASAS, A.; KLUGMAN, K. Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: A South African perspective. **Clin Infect Dis J**, v.15, p.84-94, 1992.

KRISTINSSON, K.G. Epidemiology of penicillin resistant pneumococci in Iceland. **Microb Drug Resist**, v.1, p.121-5, 1995.

KRISTINSSON, K.G. Effect of antimicrobial use and other risk factors on antimicrobial resistance in pneumococci. **Microb Drug Resist**, v.3, p.117-23, 1997.

KRISTINSSON, K.G. Modification of prescribers' behavior: the Icelandic approach. **Clin Microbiol Infect**, v.5, n.4, p.S43-7, 1999.

LEACH, A.; CEESAY, S.J.; BANYA, W.A.S.; GREENWOOD, B.M. Pilot trial of a pentavalent pneumococcal polysaccharide/protein conjugate vaccine in Gambian infants. **Pediatr Infect Dis**, v.15, p.333-9, 1996.

LEBEL, M.H.; KELLNER, J.D.; FORD-JONES, E.L.; HVIDSTEN, K.; WANG, E.C.Y.; CIURYLA, V.; ARIKIAN, S.; CASCIANO, R. A Pharmacoeconomic Evaluation of 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Canada. **Clin Infect Dis**, v.36, p.259-268, 2003.

LEE, H.J.; PARK, J.Y.; JANG, S.H.; KIM, J.H.; KIM, E.C.; CHOI, K.W. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from a University Hospital in Korea. **Clin Infect Dis**, v.20, p.826-35, 1995.

LEVINE, O.S.; FARLEY, M.; HARRISON, L.H.; LEKOWITZ, L.; MCGEER, A.; SCHWARTZ, B. Risk factors for invasive pneumococcal diseases in children: a population-based case-control study in North America. **Pediatrics**, v.103, p.E28, 1999.

LIÑARES, J.; GARAU, J.; DOMINGUEZ, C.; PÉREZ, J.L. Antibiotic resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* from patients with community-acquired pneumococcal diseases. **Antimicrob Agents Chemoter**, v.23, p.545-7, 1983.

- LOEFFLER, J.M.; FISCHETTI, V.A. Synergistic lethal effect of a combination of phage lytic enzymes with different activities on penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* strains. **Antimicrob Agents Chemoter**, v.47, n.1, p.375-7, 2003.
- LOVGREEN, M.; SPIKA, J.S.; TALBOT, J.A. Invasive *Streptococcus pneumoniae* infections: serotype distribution and antimicrobial resistance in Canada, 1992-1995. **Can Med Assoc J**, v.158, p.327-31, 1998.
- LUND, E. On the nomenclature of the pneumococcal types. **Intern Jour System Bacter**, v.20, p.321, 1970.
- LUND, E.; HENRYCHSEN, J. Laboratory diagnosis, serology and epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*. In: BERGAN, T.; NORRIS, J.R. **Methods in Microbiology**, London: Academic Press, 1978. p.242-62.
- LYON, D.J.; SCHEEL, O.; FUNG, K.S.; CHENG, A.F.; HENRICHSEN, J. Rapid emergence of penicillin-resistant pneumococci in Hong Kong. **Scand J Infect Dis**, v.28, p.375-6, 1996.
- MAIDEN, M.C.J. Horizontal genetic exchange, evolution, and spread of antibiotic resistance in bacteria. **Clin Infect Dis**, v.27, p.764-70, 1998.
- MANTESE, O.C. Infecção pneumocócica. In: FARHAT, C.K.; CARVALHO, E.S.; CARVALHO, L.H.F.R.; SUCCI, R.C.M. **Infectologia Pediátrica**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.300-312.
- MANTESE, O.C. Pneumococo resistente à penicilina: implicações práticas. **Jornal de Pediatria**, v.75, n.1, p.74-90, 1999.
- MARKIEWICZ, Z.; TOMASZ, A. Variation in penicillin-binding protein patterns of penicillin-resistant clinical isolates of pneumococci. **J Clin Microbiol**, v.27, p.405-10, 1989.
- MARKOVSKA, R.; STRATEVA, T.; GERGOVA, G.; KEULEYAN, E. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant, macrolide-resistant and multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* in day-care centers in Sofia, Bulgaria. **Clin Microbiol Infect**, v.7, n.1, p.34-46, 2001.
- MARTON, A. Pneumococcal antimicrobial resistance: the problem in Hungary. **Clin Infect Dis**, v.15, p.106-11, 1992.
- MARTON, A.; GULYAS, M.; MUÑOZ, R.; TOMASZ, A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. **J Infect Dis**, v.163, p.542-8, 1991.
- MASTRO, T.D.; GHAFOR, A.; NOMANI, N.K. Antimicrobial resistance of pneumococci in children with acute lower respiratory tract infection in Pakistan. **Lancet**, v.337, p.156-9, 1991.
- MBELE, N.; WASAS, A.; HUEBNER, R.; KIMURA, A.; CHANG, I.; KLUGMAN, K. Immunogenicity and impact on carriage of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine to infants in Soweto, South Africa. In: 37th INTERNATIONAL CONGRESS ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY. Toronto, Canada. 1997. **Program and Abstract**. Abstract LB-21.

McCRACKEN JR., C.H. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae*: a problem in pediatrics. **Pediatr Infect Dis J**, v.14, n.5, p.424-8, 1995.

McCRACKEN JR., G.H. Treatment of acute otitis media in an era of increasing microbial resistance. **Pediatr Infect Dis J**, v.17, p.576-9, 1998.

McGEE, L.; McDOUGAL, L.; ZHOU, J.; SPRATT, B.G.; TENOVER, F.C.; GEORGE, R.; HAKENBECK, R.; HRYNIEWICZ, W.; LEVEVRE, J.C.; TOMASZ, A.; KLUGMAN, K.P. Nomenclature of major antimicrobial resistant clones of *Streptococcus pneumoniae* defined by the pneumococcal molecular epidemiology network. **J Clin Microbiol**, v.39, n.7, p.2565-2571, 2001.

MEATS, E.; BRUEGGMANN, A.B.; ENRIGHT, M.C.; SLEEMAN, K.; GRIFFITHS, D.T.; CROOK, D.W.; SPATT, B.G. Stability of serotypes during nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae*. **J Clin Microbiol**, v.41, n.1, p.386-92, 2003.

MONTANARI, M.P.; MINGOIA, M.; COCHETTI, H.; VARALDO, P.E. Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant pneumococci in Italy. **J Clin Microbiol**, v.41, n.1, p.428-31, 2003.

MONTANER, M.; MORENO, R.; GIL, M.; ROMÁN, J.; GOBERNADO, M.; CANTÓN, E. Surveillance of *Streptococcus pneumoniae* serotypes before vaccination. **Clin Microbiol and Infect**, v.7, n.1, p.173, 2001.

MOODE, H.K. *Streptococcus pneumoniae* relatively insensitive to penicillin G recovered from patients in Switzerland. **Chemotherapy**, v.24, p.227-50, 1978.

MTHWALO, M.; WASAS, A.; HUEBNER, R.; KORNHOF, H.J.; KLUGMAN, K.P. Antibiotic resistance of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from children in Lesotho. **Bull World Health Organ**, v.76, p.641-50, 1998.

MUDORCH, D.R.; ANDERSON, T.P.; BEYNON, K.A.; CHUA, A.; FLEMING, A.M.; LAING, R.T.R.; TOWN, G.I.; MILLS, G.D.; CHAMBERS, S.T.; JENNINGS, L.C. Evaluation of a PCR assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* in respiratory and nonrespiratory samples from adults with community-acquired pneumonia. **J Clin Microbiol**, v.41, n.1, p.63-66, 2003.

MUSHER, D.M. Infections caused by *Streptococcus pneumoniae*: clinical spectrum, pathogenesis, immunity and treatment. **Clin Infect Dis**, v.14, p.801-9, 1992.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Informational Supplement. M100 – S12, v.22, n.1, p.66-70 e p.110-112, 2002.

NICHOL, K.A.; ZHANEL, G.G.; HOBAN, D.J. Molecular Epidemiology of Penicillin-resistant and Ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Canada. **Antimicrob Agents Chemoter**, v.47, n.2, p.804-808, 2003.

NICODEMO, A.C.; MENDES, C.M.F.; OPLUSTIL, C.P. et al. In vitro activity of fluoroquinolones (gatifloxacin, levofloxacin and trovafloxacin) and seven other antibiotics against *Streptococcus pneumoniae*. **Braz Infect Dis**, v.5, n.2, p.50-52, 2001.

NORMARK, B.H.; NORMARK, S. Antibiotic tolerance in pneumococci. **Clin Microbiol Infect**, v.8, n.10, p.613-622, 2002.

OBARO, S.K. The new pneumococcal vaccine. **Clin Microbiol Infect**, v.8, n.10, p.623-33, 2002.

ODENHOLT, I.; GUSTAFSSON, I.; LÖWDIN, E.; CARL, O.T.T.O. Suboptimal antibiotic dosage as a risk factor for selection of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: in vitro kinetic model. **Antimicrob Agents Chemother**, v.47, n. 2, p.518-23, 2003.

OTERO, J.; ARACIL, B.; GOMEZ-GARCEZ, J.L.; ALOS, J.I. *In vitro* activity of levofloxacin and other antimicrobial agents against 300 strain of *Streptococcus pneumoniae* isolated in 1999-2000 in Madrid, Spain. **Clin Microbiol and Infect**, v.7, n.1, p.176, 2001.

PALLARES, R.; GUDDIOL, F.; LINARES, J.; ARIZA, J.; RUI, G.; MURGUI, L.; DORCA, A.; VILADRICH, P. Risk factors and response to antibiotic therapy in adults with bacteremic pneumonia caused by penicillin-resistant pneumococci. **N Engl J Med**, v.317, p.18-22, 1987.

PARADISI, F.; CORTI, G. Antibiotic resistance in community-acquired pulmonary pathogens. **Sem Respir Crit Care Med**, v.21, p.33-43, 2000.

PARADISI, F.; CORTI, G.; CINELLI, R. *Streptococcus pneumoniae* as an agent of nosocomial infection: treatment in the era of penicillin-resistant strains. **Clin Microbiol Infect**, v.7, n.4, p.34-42, 2001.

PARANÁ. SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE; CENTRO DE INFORMAÇÃO E DIAGNÓSTICO EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE DOENÇAS IMUNOPREVENÍVEIS. **Sistema de informações de agravos de notificação**. Paraná, 2000.

PARASKAKIS, I.; BOZAVOUTOGLIOU, E.; MAKRI, A.; CHRISSAKIS, A.; PAPADATOU, M.; PANAGEA, T.; PHONTINO, H.; PAPAVALASILEIOU, H.; PANGALIS, A.; TASSIOS, P.; LEGAKIS, N.J. Pharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in central Greece. **Clin Microbiol and Infect**, v.7, n.1, p.172, 2001.

PECHÈRE, J.C. Time to re-evaluate antimicrobial agents in era of increasing resistance. **Clin Microbiol Infect**, v.8, n.3, p.1-35, 2002.

PETER, G. The child with pneumonia: diagnostic and therapeutic considerations. **Pediatr Infect Dis J**, v.17, n.6, p.453-6, 1988.

PIRES, R.B.R.; TAKEDA, A.K.; MELLES, C.E.A.; TAUNAY, A.E. Detecção de antígenos polissacarídicos capsulares e tipagem de *Streptococcus Pneumoniae* em líquido cefalorraquidiano pela contra-imunoelektroforese. **Rev Inst Adolfo Lutz**, v.42, p.1-8, 1982.

PLOUFFE, J.F.; BREIMAN, R.F.; FACKLAM, R.R. For the Franklin Country Pneumonia Study Group. Bacteremia with *Streptococcus Pneumoniae* in adults-implications for the therapy and prevention. **Jama**, v.275, p.194-8, 1996.

POOLE, M.D. Implications of drug-resistant *Streptococcus Pneumoniae* for otitis media. **Pediatr Infect Dis**, v.17, p.953-6, 1998.

- PORAT, N.; TREFLER, R.; DAGAN, R. Persistence of two invasive streptococcus pneumoniae clones of serotypes 1 and 5 in comparison to that of multiples clones of serotypes 6b and 23f among children in southern Israel. **J Clin Microbiol**, v.39, p.1827-32, 2001.
- PRINCIPI, N.; MARCHISIO, P.; SCHITO, G.; MANNELLI, S. Risk factors for carriage of respiratory pathogens in the nasopharynx of healthy children. Ascanius Project Collaborative Group. **Pediatr Infect Dis**, v.18, n.6, 517-23, 1999.
- RADETSKY, M.S.; ISTRE, G.R.; JOHANSEN, T.L.; PARMELEE, S.W.; LAUER, B.A.; WISENTHAL, A.A.; GLODE, M.P. Multiply resistant pneumococcus causing meningitis: its epidemiology within a day care center. **Lancet**, v.2, p.771-3, 1981.
- RAMDANI-BOUQUESSA, N.; RAHAL, K. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolated in Algiers, Algeria. **Antimicrobial Agents Chemoter**, v.47, n.2, p.824-26, 2003.
- REICHLER, M.R.; ALLPHIN, A.A.; BRIMAN, R.F.; SHREIBER, J.R.; ARNOLD, J.E.; McDOUGALL, L.K.; FACKLAM, R.; BOXERBAUM, B.; MAY, D.; WALTON, R.O.; JACOBS, M.R. The spread of multiply resistant *Streptococcus pneumoniae* at a day-care center in Ohio. **J Infect Dis**, v.166, p.1346-53, 1992.
- REINERT, R.R.; AL-LAHAM, A.; MUCKEL, S.; LUTTICKEN, R. **Clin Microbiol and Infect**, n.7, v.1, p.101, 2001.
- REINERT, R.R.; von EIFF, C.; KRESKEN, M.; BRAUERS, J.; HAFNER, D.; AL-LAHAM, A.; SCHORN, H.; LUTTICKEN, R.; PETERS, G.; MULTICENTER STUDY ON ANTIBIOTIC RESISTANCE IN STAPHYLOCOCCI AND OTHER GRAM-POSITIVE COCCI (MARS) STUDY GROUP. Nation german multicenter study on the prevalence of antibiotic resistance in streptococcal blood isolates from neutropenic patients and comparative in vitro activities of quinupristin-dalfopristin and eight other antimicrobials. **J Clin Microbiol**, v.39, p.1928-31, 2001a.
- REINERT, R.R.; SIMIC, S.; AL-LAHAM, A.; REINERT, S.; LEMPERLE, M.; LUTTICKEN, R. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients with respiratory tract infections in Germany from 1998 to 1999: results of national surveillance study. **J Clin Microbiol**, v.39, p.1187-9, 2001b.
- REIS, J.N.; CORDEIRO, S.M.; COPPOLA, S.J.; SALGADO, K.; CARVALHO, M.G.S.; TEIXEIRA, L.M.; THOMPSON, T.A.; FACKLAM, R.R.; REIS, G.M.; KO, A. Population-Based Survey of Antimicrobial Susceptibility and Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* from Meningitis Patients in Salvador, Brazil. **J Clin Microbiol**, v.40, n.1, p.275-277, 2002.
- REQUEJO, H.J. Meningites bacterianas. In: FERREIRA, A.W.; ÁVILA, S.L.M. **Dianóstico laboratorial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p.114-26.
- REN, B.; SZALAI, A.J.; THOMAS, O.; HOLLINGSHEAD, S.K.; BRILES, D.E. Both family 1 and family 2 *pspA* proteins can inhibit complement deposition and confer virulence to a capsular serotype 3 strain of *Streptococcus pneumoniae*. **Infection and Immunity**, v.71, n.1, p.75-8, 2003.

RICE, L.B.; BONOMO, R.A. Genetic and biochemical mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. In: LORIAN, V. ed. **Antibiotics in Laboratory Medicine**. 4.ed. New York: Williams & Wikins, 1996. p.453-501.

RIKITOMI, N.; SOW, P.S.; WATANABE, K.; NUNEZ, D.S.; MARTINEZ, G.; NAGATAKE, T. Rapid increase of pneumococcal resistance to beta-lactam and other antibiotics in isolates from the respiratory tract. **Microbiol Immunol**, v.40, p.899-905, 1996.

ROBBINS, J.B.; AUSTRIAN, R.; LEE, C.J.; RASTOGI, S.C.; SCHIFFMAN, G.; HENRICHSEN, J.; MÄKELA, P.H.; BROOME, C.V.; FACKLAN, R.R.; TIESJEMA, R.H.; PARKE JR., J.C. Considerations for formulating the second generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups. **J Infect Dis**, v.148, p.1136-59, 1983.

ROBINS-BROWNE, R.M.; GRISPER, M.; WARD, J.; WASHMUTH, E.; KOORNHOFF, H.J.; JACOBS, M.R.; THORNSBERRY, C. Resistance mechanism of multiply resistant pneumococci: Antibiotic degradation studies. **Antimicrob Agents Chemother**, v.15, p.470-4, 1979.

ROSSI, A.; RUVINSKY, R.; REGUEIRA, M.; CORSO, A.; PACE, J.; GENTILE, A.; DI FABIO, J.L.; ANT THE *Streptococcus pneumoniae* WORKING GROUP. Distribution of capsular types and penicillin resistance of strains of *Streptococcus pneumoniae* causing systemic infections in Argentinian children under 5 years of age. **Microb Drug Resist**, v.3, p.135-40, 1997.

SAAD, A.J.; MALLONE, J.P.; TARPAY, M.; THORNSBERRY, C.T.; ROBERTS, M.A.; RHOADS, E.R. Relative resistance to penicillin in the pneumococcus. A prevalence and case-control study. **Jama**, v.243, p.1824-7, 1980.

SAHA, S.K.; RIKITOMI, N.; RUHULAMIN, M.; MASAKI, H.; HANIF, M.; ISLAM, M.; WATANABE, K.; AHMED, K.; MATSUMOTO, K.; SACK, R.B.; NAGATAKE, T. Antimicrobial resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains causing childhood infections in Bangladesh, 1993 to 1997. **J Clin Microbio**, v.37, p.798-800, 1999.

SAHM, D.F.; THORNSBERRY, C.; MAYFIELD, D.C.; JONES, M.E.; KARLOWSKY, J. In vitro activities of broad-spectrum cephalosporins against nonmeningeal isolates of *Streptococcus pneumoniae*: MIC interpretation using NCCLS M100-S12 Recommendations. **J Clin Microbial**, v.40, p.669-74, 2002.

SCHRAG, S.J.; BEALL, B.; DOWELL, S.F. Limiting the spread of resistant pneumococci: Biological and epidemiologic evidence for the effectiveness of alternative interventions. **Clin Microbiol Rev**, v.13, n.4, p.588-601, 2000.

SCHREIBER, J.R.; JACOBS, M.R. Pneumococos resistente a antibióticos. In: SCHREIBER, J.R.; GODMAN, D.A. **Clínicas Pediátricas da América do Norte**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1995. p.509-26.

SCHWARTZ, B.; DOWELL, S. Treatment of infections with antibiotic resistant pneumococci. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PNEUMOCOCCI AND PNEUMOCOCCAL DISEASES. Elsinore, Denmark, June 15-18, 1998. **Program and Abstract**. Abstract session n.5, p.86.

SCOTT, J.A.G.; HALL, A.J.; HANNINGTON, A.; EDWARDS, R.; MWARUMBA, S.; LOWE, B.; GRIFFITHS, D.; CROOK, D.; MARSH, K. Serotypes distribution and prevalence of resistance to benzyl penicillin in the three representative populations of *Streptococcus Pneumoniae* isolates from the coast of Kenya. **Clin Infect Dis**, v.27, p.1442-50, 1998.

SENER, B.; ARIKAN, S.; ALPER ERGIN, M.; GUNALP, A. Rate of carriage, serotypes distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children. **Zentralbl Bakteri**, v.288, p.421-8, 1998.

SESSEGOLO, J.F.; LEVIN, A.S.; LEVY, C.E.; ASENSI, M.; FACKLAM, R.R.; TEIXEIRA, L.M. Distribution of serotypes and antimicrobial response of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Brazil from 1988-1992. **J Clin Microbiol**, v.32, p.906-11, 1994.

SIEGEL, S. **Nonparametric statistics**. New York: McGraw-Hill Book Company, Inc., 1956.

SINAVE, C.P. Pneumococcal Infections. **Emedicine**. Ago. 2001. Disponível em: <<http://www.emedicine.com/med/topic1848.htm>> Acesso em: 21 fev. 2003.

SMITH, A.M.; KLUGMAN, K.P. Site-specific mutagenesis analysis of PBP 1A from a penicillin-cephalosporin-resistant pneumococcal isolate. **Antimicrob Agents Chemother**, v.47, n.1, p.387-389, 2003.

SONG, J.H.; LEE, N.Y.; ICHIYAMA, S.; YOSHIDA, R.; HIRAKATA, Y.; FU, W.; CHONGTHALEONG, A.; ASWAPOKEE, N.; CHIU, C.; LALITHA, M.K.; THOMAS, K.; PERERA, J.; YEE, T.T.; JAMAL, F.; WARSA, U.C.; VINH, B.X.; JACOBS, M.R.; APPELBAUM, P.C.; PAI, C.H.; AND THE ANSORP STUDY GROUP. High incidence of resistance to multiple antimicrobials in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) study. **Clin Infect Dis**, v.28, p.1206-11, 1999.

SPEKOWITZ, K.; ARMSTRONG, D. Bacterial meningitis in the immunocompromised host. **Antib Chemoter**, v.45, p.262-9, 1992.

SPIKA, J.S.; FEDSON, D.S.; FACKLAM, R.R. Vacinação antipneumocócica: controvérsia e oportunidades. In: SCHAFFNER, W. **Clínicas de Doenças Infecciosas da América do Norte**. Rio de Janeiro: Interlivros, 1990. p.11-26.

SPRATT, B.G. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. **Science**, v.194, p.388-93, 1994.

SNIADACK, D.H.; CHSWARTZ, B.; LIPMAN, H.; BOGAERTS, J.; BUTLER, J.C.; DAGAN, R.; ECHANIZ-AVILES, G.; LLOYD-EVANS, N.; FENOLL, A.; GIRGIS, N.I.; HENRICHESEN, J.; KLUGMAN, K.; LEHMANN, D.; TAKALA, A.K.; VANDERPITTE, J.; GOVE, S.; BREIMAN, R.F. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotypes and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children-implications for vaccine strategies. **Pediatr Infect Dis J**, v.14, p.503-10, 1995.

STEIN, C.R.; WEBER, D.J.; KELLEY, M. Using hospital antibiogram data to assess regional pneumococcal resistance to antibiotics. **Emerg Infect Dis**, v.9, n.2, 2003. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol9no2/02-0123.htm>> Acesso em: 25 jan. 2003.

- SWENSON, J.; HILL, B.C.; THORNSBERRY, C. Screening pneumococci for penicillin resistance. **J Clin Microbiol**, v.24, p.749-52, 1986.
- SYROGIANNOPOULOS, G.A.; BOGAERT, D.; GRIVEA, I.N.; BERATIS, N.G.; DE GROOT, R.; HERMANS, P.W.M. Molecular epidemiology of penicillin-susceptible, multidrug-resistant serotype 6B pneumococci isolated from children in Greece. **J Clin Microbiol**, v.39, p.581-5, 2001.
- TALUKDAR, B.; KHALIL, A.; SARKAR, R. et al. Meningococcal meningitis: clinical observations during an epidemic. **Indian Pediatr**, v.25, p.329-34, 1988.
- TAN, T.Q.; MASON JR, E.O., KAPLAN, S.L. Systemic infections due to *Streptococcus pneumoniae* relatively resistant to penicillin in children's hospital: clinical management and outcome. **Pediatrics**, v.90, p.928-33, 1992.
- TANG, Y.; LI, H.; GRIFFIN, J.P.; HAAS, D.W.; D'AGATA, E.M.C. Rapidly increasing prevalence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in middle Tennessee: a 10-year clinical and molecular analysis. **J Clin Microbiol**, v.40, p.395-9, 2002.
- TANRAY, M. Importance of antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus pneumoniae*. **Antimicrob Agents Chemother**, v.14, p.628-9, 1978.
- TAUNAY, A.E.; AUSTRIAN, R.; LANDGRAF, I.M. et al. Sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* isolados de líquido cefalorraquidiano no período de 1977-1988 na cidade de São Paulo, Brasil. **Rev de Med Trop São Paulo**, v.32, p.11-5, 1990.
- TEELE, D.W. Pneumococcal Infections. In: FEIGIN, R.D.; CHERRY, J.D. **Textbook of Pediatric Infectious Diseases**. 4.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. p.1129-36.
- TEIXEIRA LM; ANDRADE JR; LOURENÇO NJ. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus Pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev Microbiol**, v.19, p.93-9, 1988.
- THOMASZ, A.; MUÑOZ, R. Beta-lactam antibiotic resistance in Gram-positive bacterial pathogens of the upper respiratory tract: a brief overview of mechanisms. **Microb Drug Resist**, v.1, p.103-9, 1995.
- THOMASZ, A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae*. **Clin Infect Dis**, v.24, p.S85-88, 1997.
- TUOMANEN, E.I.; AUSTRIAN, R.; MASURE, H.R. Pathogenesis of pneumococcal infection. **Engl J Med**, v.332, p.1280-4, 1995.
- UWAYDAH, M.; JRADEH, M.; SHIHAB, Z. Antimicrobial resistance of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Lebanon. **J Antim Chemoth**, v.38, p.238-46, 1996.
- VAN DAM, J.E.G.; FLEER, A.; SNIPPE, H. Immunogenicity and immunochemistry of *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide. **Antonie van Leeuwenhoek**, v.58, p.1-47, 1990.

VELASCO, A.E.; VERHUEL, A.F.M.; VERHUEL, J.; SNIPPE, H. *Streptococcus pneumoniae*: virulence factors, pathogenesis and vaccines. **Microb Rev**, v.59, p.591-603, 1995.

WARD, J. Antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*: clinical and epidemiologic aspects. **Rev Inf Dis**, v.3, p.254-66, 1981.

WATSON, D.A.; MUSER, D.M.; JACOBSON, J.W.; VERHOEF, J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. **Clin Infect Dis**, v.17, p.913-24, 1993.

WENGER, J.D.; HIGHTOWER, A.W.; FACKLAN, R.R. Bacterial meningitis in the United States 1986: report of a multistate surveillance study. **J Infect Dis**, v.163, p.1316, 1990.

WILLETT, H.P. *Streptococcus pneumoniae*. In: JOKLIK, W.K.; WILLETT, H.P.; AMOS, D.B.; WILFET, C.M. **Zinsser Microbiology**, 20. ed, USA: Norfolk, 1992. p.432-42.

YAGUPSKY, P.; PORAT, N.; FRASER, D.; PRAJGOD, F.; MERIRES, M.; MCGEE, L. ; KLUGMAN, K..P.; DAGAN, R. Acquisition, carriage, and transmission of pneumococci with decreased antibiotic susceptibility in young children attending a day care facility in southern Israel. **J Infect Dis**, v.177, p.1003-12, 1998.

ZIGHELBOIM, S.; TOMASZ, A. Penicillin-binding proteins of multiple antibiotic-resistant South African strains of *Streptococcus pneumoniae*. **Antimicrob Agents Chemother**, v.17, p.434-42, 1980.

ANEXO 1 - PROTOCOLO DE PESQUISA

**PERFIL DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM MENINGITES
CAUSADAS PELO *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* NO PARANÁ**

Nome: _____ RG: _____

Local de origem: _____

I. Data do diagnóstico: ____/____/____

II. Procedência _____ ()

1. Pronto Socorro

2. Internado _____ ()

a. < 72 horas

b. ≥ 72 horas

III. Idade _____ ()

1. < 3 meses

4. 2a – 4a e 11 meses

7. 21a – 49a e 11 meses

2. 3m – 11 meses

5. 5a – 13a e 11 meses

8. ≥50 anos

3. 12m – 23 meses

6. 14a – 20a e 11 meses

IV. Sexo _____ ()

1. Feminino

2. Masculino

V. Etnia _____ ()

1. Branco

3. Negro

5. Índio

2. Amarelo

4. Mestiço

VI. Doença de base _____ ()

1. Sim, qual _____

2. Não

VII. Outro foco infeccioso atual associado _____ ()

1. Sim, qual _____

2. Não

VIII. Paciente institucionalizado _____ ()

1. Sim _____ ()

a. Creche

b. asilo

c. outros _____

2. Não

IX. Contato com outro caso de meningite _____ ()

1. Sim

2. Não

X. Uso prévio de vacina antipneumocócica _____ ()

1. Sim _____ ()

a. 23 sorotipos

Há () meses ou () anos,

b. 7 sorotipos

() doses

2. Não

XI. Uso de antibiótico prévio _____ ()

1. sim

a. qual _____

b. há quanto tempo () meses

a. diagnóstico _____

2. não

Evolução**XII. Terapêutica atual**

1. Droga: _____ ()
- a. Peni. cristalina c. Ceftriaxona e. Cloranfenicol
- b. Ampicilina d. Vancomicina f. Outra
- Dose _____

2. Via de administração _____ 4. Dias _____

XIII. Troca Terapêutica _____ ()

1. Sim
2. Não
3. Droga: _____ ()
- a. Penicilina b. Ampicilina d. Vancomicina
- cristalina c. Ceftriaxona e. Outra
- Dose _____

4. Via de administração _____ 4. Dias _____

XIV. Complicações clínicas _____ ()

1. Sim
- a. Convulsões d. Abscesso cerebral g. Coma
- b. Choque e. Distúrbio motor h. Encefalopatia
- c. Empiema f. Troca terapêutica i. Outros _____
2. Não

XV. Sequela _____ ()

1. sim, qual _____
2. não

XVI. Morte _____ ()

1. sim () tempo após introdução da antibioticoterapia adequada
2. não

Resultado de exames

EXAME	RESULTADO
LCR	Cel. _____ cel./mm ³ (_____)
	Prot. _____ mg/dl Glicose _____ mg/dl Hem _____
Sorotipo	
Antibiograma	Oxa: _____
	E-teste :
	Penicilina: MIC _____ Ceftriaxona: MIC _____ Vancomicina: MIC _____

Observações:

**ANEXO 2 - DOCUMENTO COMPROBATÓRIO – APROVAÇÃO DO ESTUDO
PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

Curitiba, 22 de fevereiro de 2.001.

Ilmo (a) (s) Sr. (a) (s)
Dra. Andrea Maciel de Oliveira Rassoni

Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado “**PERFIL DA RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM MENINGITES CAUSADAS POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE***”, está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde.
Protocolo CEP-HC nº 304.014/2001-02

O referido projeto foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em reunião realizada no dia 20 de fevereiro de 2.001.

Sendo o que se apresenta para o momento, subscrevo-me,

Atenciosamente



Prof. Dr. Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em
Serres Humanos do Hospital de Clínicas – UFPR

**ANEXO 3 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DISTRIBUIÇÃO
SAZONAL, E HISTÓRIA PREGRESSA DOS PACIENTES
EM ESTUDO**

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DISTRIBUIÇÃO SAZONAL, E HISTÓRIA PREGRESSA DOS PACIENTES EM ESTUDO

Continua

AMOS-TRA	ORIGEM	DATA DIAGNÓSTICO	PROCEDÊNCIA	IDADE (ano)	SEXO	ETINIA	DOENÇA DE BASE	OURTO FOCO INFEÇ.	INSTITUCIO- NALIZADO	CONTAC- TANTE	VAC. PNEUMO	ANTIBIÓTICO			OBS.
												Uso prévio	Causa	Há -- tempo	
1	Maringá	4/2001	Pronto socorro	6m	Masculino	Branco	Não	Não	Creche	Não	Não	Não			
2	Guarapuava	4/2001	Pronto socorro	1	Masculino	Índio	Desnutrição	Não	Não	Não	Não	Não			
3	Curitiba	4/2001	Pronto socorro	65	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
4	Toledo	4/2001	Pronto socorro	1	Masculino	Branco	Desnutrição	Não	Não	Não	Não	Não			
5	Curitiba	4/2001	Pronto socorro	1	Masculino	Negro	Hidrocefalia+DVP	Não	Não	Não	Não	Não			
6	Curitiba	4/2001	Pronto socorro	5m	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Sim	Não	Não			
7	Ivaí	5/2001	Pronto socorro	10	Masculino	Branco	TCE há 15d	Não	Não	Não	Não	Não			
8	Curitiba	5/2001	Pronto socorro	59	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
9	Foz do Iguaçu	5/2001	Pronto socorro	10m	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
10	Marechal Cândido	5/2001	Pronto socorro	11m	Masculino	Branco	Não	Não	Creche	Não	Não	Não			
11	Guarapuava	6/2001	Pronto socorro	14	Masculino	Branco	Não	OMA	Não	Não	Não	Sim	OMA	atual	
12	Curitiba	6/2001	Pronto socorro	1	Feminino	Mestiço	Não	Pneumonia c/ derrame	Não	Não	Não	Não			
13	Londrina	6/2001	Pronto socorro	1	Masculino	Branco	TCE c/ fratura de órbita	Não	Não	Não	Não	Não			
14	Curitiba	6/2001	Pronto socorro	46	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
15	Maringá	6/2001	Pronto socorro	10	Masculino	Branco	Diabetes	Não	Não	Não	Não	Sim	OMA	1 sem	
16	Londrina	7/2001	Pronto socorro	51	Masculino	Negro	TCE c/ fratura	Não	Não	Não	Não	Não			
17	Curitiba	7/2001	Pronto socorro	1	Masculino	Mestiço	Infecções de repetição	Não	Não	Não	Não	Sim		3m	
18	Curitiba	7/2001	Pronto socorro	6	Feminino	Branco	Sd nefrótica cortico dep	Não	Não	Não	Sim, há 1 ano	Sim		atual, há 2 e 5 m	
19	Paranagua	7/2001	Pronto socorro	10	Masculino	Mestiço	Não	Não	Não	Sim	Não	Não			
20	Ponta grossa	7/2001	Pronto socorro	43	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
21	Maringá	7/2001	Pronto socorro	59	Masculino	Mestiço	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
22	Curitiba	7/2001	Internado	43	Masculino	Branco	TCE c/ cirurgia	Não	Não	Não	Não	Não			
23	Guarapuava	8/2001	Internado	20	Masculino	Branco	TCE c/ cirurgia	Broncopneumonia	Não	Não	Não	Não			
24	Curitiba	8/2001	Pronto socorro	32	Masculino	Branco	Não (otalgia)	Não	Não	Não	Não	Não			
25	Guarapuava	8/2001	Pronto socorro	5	Feminino	Branco			Não	Não					
26	Guarapuava	8/2001	Pronto socorro	28	Masculino				Não	Não					
27	Guarapuava	8/2001	Pronto socorro	39	Masculino	Mestiço	TCE c/ cirurgia	Não	Não	Não	Não	Não			
28	Comelo Procópio	8/2001	Pronto socorro	1	Feminino	Mestiço	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
29	Curitiba	8/2001	Pronto socorro	1	Masculino	Branco	Não	OMA	Não	Não	Não	Não			
30	Piraquara	8/2001	Pronto socorro	21	Masculino				Não						LOR de necropsia
31	Jacarezinho	7/2001	Pronto socorro	38	Masculino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
32	Curitiba	7/2001	Pronto socorro	11	Masculino	Branco	Não	OMA	Não	Não	Não	Sim	OMA	15d	

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DISTRIBUIÇÃO SAZONAL, E HISTÓRIA PREGRESSA DOS PACIENTES EM ESTUDO

Continua

AMOS-TRA	ORIGEM	DATA DIAGNÓSTICO	PROCEDÊNCIA	IDADE (ano)	SEXO	ETINIA	DOENÇA DE BASE	OUTRO FOCO INFEC.	INSTITUCIONALIZADO	CONTAC-TANTE	VAC. PNEUMO	ANTIBIÓTICO			OBS.
33	Foz do Iguaçu	8/2001	Pronto socorro	15	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
34	Guarapuava	8/2001	Pronto socorro	51	Masculino				Não						
35	Curitiba	8/2001	Pronto socorro	62	Feminino	Branco	Pós-op. tardio Tumor cerebral benigno	Não	Não	Não	Não	Sim	Febre s/ foco	4m	
36	Maringá	8/2001	Pronto socorro	13	Feminino				Não	Não					
37	Paranavaí	9/2001	Pronto socorro	50	Masculino	Mestiço	TCE	Não	Não	Não	Não	Não			
38	Foz do Iguaçu	9/2001	Pronto socorro	8m	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	OMA	4m	
39	Cornelio Proc	9/2001	Pronto socorro	42	Masculino				Não	Não					
40	Curitiba	9/2001	Pronto socorro	7	Masculino	Mestiço	Não	OMA, Pansinusite, suspeita de mastoidite	Não	Não	Não	Não			
41	Curitiba	9/2001	Internado(fecaloma)	53	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
42	Curitiba	9/2001	Pronto socorro	23	Masculino	Branco	Fístula LCR	Não	Não	Não	Não	Não			4.º meningite
43	Curitiba	9/2001	Pronto socorro	4m	Masculino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
44	Cianorte	10/2001	Pronto socorro	2	Masculino	Branco	Não	sinusite	Não	Não	Não	Não			
45	Londrina	10/2001	Pronto socorro	53	Feminino				Não	Não					
46	Curitiba	10/2001	Pronto socorro	61	Masculino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
47	Curitiba	10/2001	Pronto socorro	3m	Masculino	Branco	Não	Não	Creche	Não	Não	Não			
48	Curitiba	10/2001	Pronto socorro	4	Masculino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Traqueobronquite	atual	
49	Umuarama	10/2001	Pronto socorro	26	Masculino				Não	Não					
50	Maringá	10/2001	Pronto socorro	18	Feminino				Não	Não					
51	Londrina	11/2001	Pronto socorro	48	Masculino	Branco	HAS	OMA	Não	Não	Não	Não			
52	Curitiba	11/2001	Pronto socorro	39	Masculino	Branco	Não	Sinusite	Não	Não	Não	Sim	Amigdalite	4m	
53	Foz do Iguaçu	11/2001	Pronto socorro	31	Masculino	Mestiço	TCE c/ fratura há 9a + OMA rep	Não	Não	Não	Não	Não			
54	Curitiba	11/2001	Pronto socorro	9m	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Sim		4m (para ITU há 2d)	
55	Curitiba	11/2001	Pronto socorro	11m	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não			
56	Curitiba	12/2001	Pronto socorro	9m	Masculino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Amigdalite + suspeita de pneumonia	10d	
57	Campo Mourão	12/2001	Pronto socorro	8	Feminino	Branco	HIV	IVAS	Não	Não	Não	Não			
58	Guarapuava	12/2001	Pronto socorro	3	Feminino					Não					
59	Pato Branco	12/2001	Pronto socorro	16	Masculino					Não					

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DISTRIBUIÇÃO SAZONAL, E HISTÓRIA PREGRESSA DOS PACIENTES EM ESTUDO

Continua

AMOS-TRA	ORIGEM	DATA DIAGNÓSTICO	PROCEDÊNCIA	IDADE (ano)	SEXO	ETINIA	DOENÇA DE BASE	OUTRO FOCO INFEÇ.	INSTITUCIO- NALIZADO	CONTAC- TANTE	VAC. PNEUMO	ANTIBIÓTICO		OBS.
60	Londrina	12/2001	Pronto socorro	13	Masculino				Não	Não				
61	Arapongas	12/2001	Pronto socorro	1m	Masculino				Não	Não	Não			
62	Prudentópolis	12/2001	Pronto socorro	53	Feminino				Não	Não				
63	Curitiba	1/2002	Pronto socorro	67	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não		
64	Curitiba	1/2002	Pronto socorro	29	Masculino				Não					
65	Curitiba	1/2002	Pronto socorro	16	Masculino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não		
66	Curitiba	2/2002	Pronto socorro	1	Masculino	Mestiço	Não	OMA	Não	Não	Não	Não		
67	Curitiba	2/2002	Pronto socorro	6	Masculino	Branco	TCE	Não	Não	Não	Não	Sim	OMA	vários há 2 m s/
68	Curitiba	2/2002	Pronto socorro	73	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não		
69	Curitiba	2/2002	Pronto socorro	1	Feminino	Branco	Não	Não	Não	a	Não	Sim	Amigdalite	vários
70	Curitiba	3/2002	Pronto socorro	22	Feminino	Mestiço	Não	Não	Não	Não	Não	Não		
71	Foz do Iguaçu	4/2002	Pronto socorro	64	Masculino				Não					
72	Paranavaí	4/2002	Pronto socorro	47	Feminino				Não	Não				
73	Curitiba	4/2002	Pronto socorro	41	Masculino				Não					
74	Curitiba	5/2002	Pronto socorro	2m	Feminino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não		
75	Araucária	5/2002	Pronto socorro	46	Masculino	Branco	Fístula LCR	Não	Não	Não	Não-pós	Não		
76	Curitiba	5/2002	Pronto socorro	4m	Masculino	Branco	Não	Pneumonia	Não	Não	Não	Não		
77	Guarapuava	5/2002	Pronto socorro	6	Feminino				Não					
78	Curitiba	5/2002	Pronto socorro	32	Masculino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não		
79	Cascavel	5/2002	Internado	1 d	Masculino		Não		Não	Não	Não	Não		
80	Curitiba	6/2002	Pronto socorro	63	Masculino				Não					
81	Curitiba	6/2002	Pronto socorro	3m	Masculino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não		
82	Curitiba	6/2002	Pronto socorro	5	Masculino		Não	Não	Não	Não	Não	Não		
83	Guarapuava	6/2002	Pronto socorro	1	Feminino					Não	Não			
84	Curitiba	6/2002	Pronto socorro	37	Masculino	Branco			Não					
85	Curitiba	7/2002	Pronto socorro	11	Feminino	Branco	TCE c/ fratura	Não	Não	Não	Não	Não		
86	Paranavaí	7/2002	Pronto socorro	10m	Masculino					Não	Não			
87	Cascavel	7/2002	Pronto socorro	18	Masculino				Alberge					
88	Curitiba	7/2002	Pronto socorro	11m	Masculino	Branco	Não	Não	Não	Não	Não	Não		
89	Cascavel	7/2002	Pronto socorro	43	Masculino				Não					
90	Londrina	7/2002		13	Masculino									

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DISTRIBUIÇÃO SAZONAL, E HISTÓRIA PREGRESSA DOS PACIENTES EM ESTUDO

Conclusão

AMOS-TRA	ORIGEM	DATA DIAGNÓSTICO	PROCEDÊNCIA	IDADE (ano)	SEXO	ETINIA	DOENÇA DE BASE	OUTRO FOCO INFEC.	INSTITUCIONALIZADO	CONTAC-TANTE	VAC. PNEUMO	ANTIBIÓTICO			OBS.
91	Curitiba	7/2002		18	Masculino										
92	Arapongas	7/2002	Pronto socorro	35	Feminino				Não	Não					
93	Guarapuava	7/2002	Pronto socorro	22	Masculino				Não	Não					
94	Jacarezinho	8/2002	Pronto socorro	16	Masculino				Não	Não					
95	Prudentópolis	8/2002	Pronto socorro	1	Masculino				Não	Não	Não				
96	Ponta grossa	8/2002	Pronto socorro	4	Masculino										
97	Foz do Iguaçu	8/2002	Pronto socorro	32	Masculino	Mestiço	TCE c/ fratura	Não	Não	Não	Não	Não			3.ª meningite
98	Curitiba	8/2002	Pronto socorro	5	Masculino		Não	Não	Não		Não				2.ª meningite
99	Londrina	8/2002	Pronto socorro	15	Masculino				Não						
100	Curitiba	8/2002	Pronto socorro	1	Feminino	Mestiço	Não	Não	Não	Não	Não	Sim		atual (7d)	

**ANEXO 4 - TERAPÊUTICA UTILIZADA E EVOLUÇÃO DOS
PACIENTES EM ESTUDO**

TERAPÊUTICA UTILIZADA E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES EM ESTUDO

Continua

AMOSTRA	TERAPÊUTICA INICIAL	TROCA TERAPÊUTICA	COMPLICAÇÕES	SEQÜELAS	ÓBITO	TEMPO DE ÓBITO
1	Ceftriaxona	Associado vancomicina	Convulsão, choque, empiema, distúrbio motor	Não	Não	
2	Ampicilina e cloranfenicol				Sim	1d
3	Ceftriaxona				Sim	1d
4	Ceftriaxona		Sim	Não	Não	
5	Claforan e vancomicina		Sim	Não	Não	
6	Ceftriaxona				Sim	<1d
7	Ceftriaxona		Não	Não	Não	
8	Ceftriaxona		Não	Não	Não	
9	Ceftriaxona		Convulsão	Não	Não	
10	Ceftriaxona		Não	Não	Não	
11	Ampicilina e garamicina		Não	Não	Não	
12	Ceftriaxona	Associado vancomicina	Convulsão, sepse, pneumotórax, insuf respiratória	Estrabismo(lesão IIIpar)	Não	
13			Não	Não	Não	
14	Ceftriaxona	Penicilina	Não	Não	Não	
15	Ceftriaxona				Sim	5d
16	Cefepima	Vancomicina	Não	Não	Não	
17			Não	Não	Não	
18	Claforan e vancomicina		Insuficiência renal	Não	Não	
19			Não	Não	Não	
20	Oxacilina				Sim	1d
21	Ampicilina e cloranfenicol	Ceftriaxona	Coma	Paralisia 3par	Não	
22			Não	Não	Não	
23	Cloranfenicol	Ceftriaxona			Sim	8d
24	Ceftriaxona		Coma	Não	Não	
25			Não	Não	Não	
26	Penicilina	Ceftriaxona e cloranfenicol	Não	Não	Não	
27	Penicilina, ampicilina, ceftriaxona, garamicina, ampicilina, cloranfenicol	Trocas não bem especificadas	Coma	Não	Não	
28	Penicilina e Claforan				Sim	6d
29	Ceftriaxona		Convulsão, distúrbio motor, coma	Encefalopatia	Não	
30	Não recebeu tratamento				Sim	<1d
31	Ampicilina, Penicilina, Cloranfenicol, Ceftriaxona	Trocas não bem especificadas	Convulsão	Não	Não	
32	Ceftriaxona		Convulsão	Não	Não	

TERAPÊUTICA UTILIZADA E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES EM ESTUDO

Continua

AMOSTRA	TERAPÊUTICA INICIAL	TROCA TERAPÊUTICA	COMPLICAÇÕES	SEQÜELAS	ÓBITO	TEMPO DE ÓBITO
33	Ampicilina e outro		Coma	Não	Não	
34					Sim	1d
35	Ceftriaxona		Coma	Incontinência urinária, alteração da marcha	Não	
36	Ceftriaxona		Não	Não	Não	
37	Ceftriaxona e cloranfenicol		Não	Não	Não	
38	Ampicilina	Ceftriaxona	Convulsão	Não	Não	
39	Ampicilina e cloranfenicol		Não	Sim	Não	
40	Ceftriaxona		Não	Paralisia 3par	Não	
41	Ceftriaxona	Associado vancomicina			Sim	3d
42	Ceftriaxona		Não	Não	Não	
43	Ceftriaxona		Convulsão, empiema	Não	Não	
44	Claforan	Associado vancomicina	Convulsão, empiema, distúrbio motor, dislalia	Alteração visual, motora e dislalia	Não	
45	Ceftriaxona		Não	Não	Não	
46	Ceftriaxona				Sim	
47			Não	Não	Não	
48	Ceftriaxona				Sim	35d
49	Ampicilina, cloranfenicol e outro		Não	Não	Não	
50	Penicilina, ampicilina e cloranfenicol				Sim	10d
51	Ceftriaxona		Convulsão, coma	Perda de memória	Não	
52	Ceftriaxona		Coma	Não	Não	
53	Ampicilina e cloranfenicol		Coma	Dislalia	Não	
54	Ceftriaxona				Sim	2d
55	Ceftriaxona				Sim	1d
56	Ceftriaxona				Sim	1d
57	Ampicilina, Benzetacil, Claforan e Sulfametoxazol				Sim	1d
58	Penicilina e ceftriaxona		Não	Não	Não	
59	Ampicilina		Não	Não	Não	
60	Penicilina e Cloranfenicol		Não	Não	Não	
61	outros				Sim	1d
62	Ampicilina		Não	Não	Não	
63	Ceftriaxona				Sim	4d
64			Convulsão		Não	
65	Ceftriaxona		Convulsão	Não	Não	
66					Sim	7d
67	Ceftriaxona	Associado vancomicina e metronidazol	Convulsão, abscesso cerebral	Não	Não	
68	Ceftriaxona				Sim	4d

TERAPÊUTICA UTILIZADA E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES EM ESTUDO

Conclusão

AMOSTRA	TERAPÊUTICA INICIAL	TROCA TERAPÊUTICA	COMPLICAÇÕES	SEQÜELAS	ÓBITO	TEMPO DE ÓBITO
69	Ceftriaxona		Outra	Não	Não	
70	Ceftriaxona		Coma	Não	Não	
71	Ampicilina e cloranfenicol				Sim	1d
72	Ceftriaxona		Não	Não	Não	
73	Ceftriaxona				Sim	3d
74	Ceftriaxona	Penicilina	Empiema, hidrocefalia	Não	Não	
75			Convulsão	Não	Não	
76	Ceftriaxona				Sim	6d
77	Penicilina e Cloranfenicol		Não	Não	Não	
78			Convulsão	Não	Não	
79	Ampicilina e Cloranfenicol				Sim	1d
80	Ceftriaxona				Sim	6d
81	Ceftriaxona				Sim	10d
82	Ceftriaxona		Não	Não	Não	
83	Penicilina e Cloranfenicol		Convulsão	Não	Não	
84	Ceftriaxona	Imipenen e vancomicina	Convulsão, Coma		Sim	17d
85	Penicilina		Não	Não	Não	
86	Penicilina		Não			
87	Penicilina, Cloranfenicol e gentamicina		Convulsão	Não	Não	
88	Penicilina		Não	Não	Não	
89			Convulsão	Não	Não	
90						
91						
92	Ampicilina e cloranfenicol		Não	Não	Não	
93	Penicilina e gentamicina					
94			Convulsão	Não	Não	
95	Penicilina e gentamicina		Convulsão	Não	Não	
96			Não	Não	Não	
97			Convulsão	Não	Não	
98	Ceftriaxona		Não	Não	Não	
99	Penicilina		Não	Não	Não	
100	Ceftriaxona e vancomicina		Não	Não	Não	

**ANEXO 5 - CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DO
LCR DOS PACIENTES EM ESTUDO**

CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DO LCR DOS PACIENTES EM ESTUDO

AMOSTRA	Continua				
	CELULARIDADE	POLIMORFONUCLEAR	LINFOMONONUCLEAR	PROTÉINA	GLICOSE
1	512	35	65	99,9	34
2		72	28		11,8
3	53	80	20	3085	1
4	16			160	14
5	2			25,8	46
6	117	100	0	202	2,6
7					
8	6400	95	5	4262	1
9	32	95	5	134,5	4,9
10					
11	18	80	20		145
12	417	100	0	348	5,3
13	251	74	26	139	
14	1450	65	23	1110	0
15	7509	95	5	501	1
16	3584	95	4	268	1
17	853			15	51,9
18	53	100	0	90	41
19					
20	43	35	2	506	10
21	293	52	48		6,5
22	315	80	20	261,4	10
23	187	98	2	126	45
24	8106	99	1	5289	7
25	2500	88	12	157	27
26	330	2	98	63	16,2
27	290	90	10	46,7	2,5
28	5290	98	2	116	4,8
29	106	100	0	222	0,8
30					
31	3,9	80	11	167	43
32	117			227,2	5,9
33	58	90	10	131	53
34	42	80		348	25
35	4300	94	6		3
36	2987	71	29	381	1
37	4420	98	2	579,6	0
38	145	57	53	176	4
39	4523	99	1	128	61
40					
41	3400	97	3	1980	0
42	13	85	14	25,7	64
43	245	47	29	202	16
44	33	65	35	215	1
45	620	87	13	71	57
46	75	50	12	108	4
47	2816				
48	106	100	0	385	3,9
49	190	98	2	55	0
50	8533	95	5	976	2
51	8907	98	2	667	<10
52	504	82	18	36	54
53	4800	95	5	115	37
54	426	66	34	395	0

CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DO LCR DOS PACIENTES EM ESTUDO

AMOSTRA	CELULARIDADE	POLIMORFONUCLEAR	LINFOMONONUCLEAR	PROTÉINA	Conclusão
					GLICOSE
55	7			300	14
56	2130	84	16	510	3
57	86	58	42	264	7,5
58	101	90	10		34
59	250	80	7		70
60	1382	82	18	181	4
61	96	90	10	406	1
62	110	90	10	100	0
63	650	100	0	313	2
64	35000	100	0		0
65	208	92	8	856	70
66	1333	100	0	107	0
67	3413	100	0	212	91
68	6400	88	12	927	1
69	35	82	18	57	56
70	4949	75	25		
71	8000	68	30	355	5
72	3410	93	7	228	0
73	384	94	6	8430	6
74	27	4	95	318	0
75	5973	96	4	263	6
76	474	100	0	424	0
77	270	86	14	73,2	7,5
78	850	76	26	108	23
79	900	57	43	1300	25
80	64	85	15	123	7
81	146	100	0	503	0
82	14918	93	7	196	25
83	175	74	26	94	1
84	96	88	12		
85	90	90	10		6
86	133	65	35	100	15
87	17200	93	5	325	10
88	682				3
89	1967	86	14	1543	10
90	1792	79	21	68	78
91	5			372	66
92	260	95	5	146	2
93		89	11	630	12
94	2500	100	0	232	45
95	74000	78	20	205	60
96	300	59	41	131	1
97	4000	90	10	119	2
98	853	95	5		
99	8900	92	8	148	60
100	122	100	0	116	0

**ANEXO 6 - CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS DO
LCR DOS PACIENTES EM ESTUDO**

TESTES DE SUSCETIBILIDADE E SOROTIPO DOS *S. PNEUMONIAE* ISOLADOS

Continua

AMOSTRA	ANTIBIOGRAMA				SOROTIPO
	Halo Oxacilina	CIM Penicilina	CIM Ceftriaxona	CIM Vancomicina	
1	R	0,75	0,38	0,19	Extraviou
2	S	0,047	0,017	0,025	6B
3	S	0,047	0,023	0,75	Extraviou
4	32	0,023	0,016	0,5	Extraviou
5	S	S	S	S	Extraviou
6	S	S	S	S	Extraviou
7	28	0,016	0,016	0,75	10A
8	19	0,032	0,032	0,5	19F
9	29	0,012	<0,016	0,25	18C
10	S	0,016	0,047	0,5	14
11	30	0,008	0,016	0,25	Morta
12	28	0,016	0,023	0,75	14
13	14	0,125	0,094	0,5	14
14	34	0,006	0,016	0,5	Extraviou
15	33	0,016	0,016	0,075	18B
16	29	0,016	0,016	0,5	Extraviou
17	27	0,002	<0,016	0,38	Extraviou
18	0	0,75	0,38	0,5	23F
19	29	0,008	0,016	0,038	Extraviou
20	31	0,008	0,016	0,5	Extraviou
21	34	0,012	0,016	0,5	Extraviou
22	32	0,008	0,016	0,38	Extraviou
23	30	0,012	0,016	0,5	Indisponível
24	30	0,016	0,016	0,25	35A
25	20	0,032	0,023	0,75	Morta
26	30	0,016	0,016	0,38	Indisponível
27	26	0,023	0,023	0,5	Indisponível
28	12	0,125	0,064	0,5	Morta
29	26	0,023	0,016	1	19F
30	35	0,023	0,016	0,75	Indisponível
31	30	0,016	0,016	0,25	22F
32	32	0,012	0,016	0,38	18A
33	30	0,012	0,016	0,38	7F
34	23	0,023	0,016	0,75	Indisponível
35	29	0,023	0,016	0,75	Indisponível
36	12	0,125	0,094	0,75	Indisponível
37	15	0,094	0,064	0,75	Extraviou
38	0	1,5	0,750	0,75	14
39	32	0,016	<0,016	0,75	Morta
40	32	0,016	0,023	0,5	Indisponível
41	32	0,016	0,023	0,5	Indisponível
42	12	0,032	0,064	0,25	Indisponível
43	21	0,012	0,064	0,25	14
44	19	0,032	0,023	0,025	14
45	27	0,016	0,023	0,38	Indisponível
46	38	0,004	0,016	0,1	Morta
47	27	0,012	0,023	0,5	Morta
48	30	0,012	0,016	0,38	Extraviou
49	0	R	0,125	0,25	Indisponível
50	34	0,012	0,002	0,5	Extraviou
51	31	0,012	0,008	0,38	Indisponível
52	31	0,012	0,016	0,5	Indisponível

TESTES DE SUSCETIBILIDADE E SOROTIPO DOS *S. PNEUMONIAE* ISOLADOS

AMOSTRA	ANTIBIOGRAMA				Conclusão
	Halo Oxacilina	CIM Penicilina	CIM Ceftriaxona	CIM Vancomicina	SOROTIPO
53	0	0,19	0,032	0,25	Extraviou
54	0	0,38	0,25	0,38	Extraviou
55	32	0,008	0,003	0,5	9V
56	20	0,047	0,023	0,38	23B
57	31	0,004	0,008	0,5	Indisponível
58	32	0,012	0,006	0,75	Extraviou
59	30	0,008	0,016	0,25	Extraviou
60	25	0,016	0,038	0,016	Indisponível
61	30	0,008	0,008	0,5	7F
62	30	0,006	0,008	0,75	Indisponível
63	27	0,008	0,008	0,75	Extraviou
64	30	0,012	0,008	0,75	Indisponível
65	26	0,012	0,012	0,25	Extraviou
66	24	0,023	0,012	0,38	14
67	17	0,064	0,032	0,5	23F
68	32	0,004	0,008		Indisponível
69	11	0,125	0,032	0,5	6B
70	34	0,008	0,008	0,5	Indisponível
71	30	0,008	0,008	0,5	Indisponível
72	28	0,008	0,016	0,75	Indisponível
73	28	0,008	0,008	0,38	Indisponível
74	35	0,008	0,006	0,5	7F
75	30	0,008	0,008	0,38	Indisponível
76	25	0,012	0,016	0,5	Extraviou
77	31	<0,16	0,006	0,25	Indisponível
78	35	<0,016	0,006	0,32	Indisponível
79	31	<0,016	0,012	0,5	8
80	24	0,016	0,008	0,5	Indisponível
81	0	0,125	<0,125	0,19	14
82	21	0,016	0,023	0,38	17
83	0	0,094	0,0125	0,38	14
84	28	0,016	0,008	0,25	Indisponível
85	30	0,016	0,08	0,25	Indisponível
86	14	0,32	0,23	0,25	Morta
87	40	<0,016	0,004	0,25	Indisponível
88	30	<0,016	0,008	0,5	18C
89	30	<0,016	0,004	0,25	Indisponível
90	32	0,004	0,006	0,19	Indisponível
91	32	0,006	0,008	0,19	Indisponível
92	13	0,032	0,016	0,17	Indisponível
93	34	0,006	0,006	0,38	Indisponível
94	31	0,012	0,008	0,23	Indisponível
95	18	0,012	0,032	0,25	14
96	30	0,002	0,002	0,25	10A
97	27	0,004	0,002	0,25	Indisponível
98	21	0,012	0,047	0,19	15B
99	34	0,006	0,004		Extraviou
100	14	0,032	0,023	0,19	Indisponível